

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur

NOUVELLES VOIES DE SYNTHESSES
DANS LA SERIE DE LA PHENOTHIAZINE

par

Jacques BOSVY

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

soutenue le *1966* devant la Commission d'Examen.

Jury : MM. M. MOUSSERON Président
 H. CHRISTOL } Assesseurs
 F. WINTERITZ }

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur-Ingénieur

NOUVELLES VOIES DE SYNTHÈSES
DANS LA SÉRIE DE LA PHENOTHIAZINE

par

Jacques BOSVY

Licencié ès Sciences

Ingénieur E.N.S.C.M.

soutenue le

devant la Commission d'Examen.

Jury : MM. M. MOUSSERON Président

H. CHRISTOL
F. WINTERNITZ } Assesseurs

LISTE des PROFESSEURS

DOYEN : B. CHARLES

ASSESSEURS : R. JOUTY, J. FALGUEIRETTES

DOYEN HONORAIRE : P. MATHIAS

<u>PROFESSEURS HONORAIRES</u>	: R. JACQUES	E. TURRIERE	J. GRANIER
	M. CASTERAS	J. SOULA	
	E. CARRIERE	G. DENIZOT	

PROFESSEURS TITULAIRES

M. MOUSSERON	Chimie Organique
L. EMBERGER	Botanique
Ch. BOUHET	Physique
P. MATHIAS	Zoologie et Biologie Générale
J.P. ROIG	Physique
P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie
Melle O. TUZET	Zoologie
Melle G. CAUQUIL	Chimie
G. COUCHET	Mécanique Supérieure
J. SALVINIEN	Chimie Physique
Melle A.M. VERGNOUX	Physique
J. AVIAS	Géologie
P. VIELES	Chimie
J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U. P.)
E. KAHANE	Chimie Biologique
J.J. MOREAU	Mécanique Rationnelle
B. CHARLES	Mathématiques Pures
J. MOTTE	Biologie Végétale
R. JOUTY	Physique
P. DUMONTET	Physique
R. LEGENDRE	Zoologie
I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
A. CASADEVALL	Chimie Organique
B. PISTOULET	Physique
Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
A. POTIER	Chimie Minérale
R. LAFONT	Physique
R. JACQUIER	Chimie
J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
Mme J. CHARLES	Mathématiques
P. CAILLON	Physique

J. ROUZAUD
Ch. SAUVAGE
H. CHRISTOL
A. MARTINEAU

Chimie
Botanique
Chimie (E.N.S.I.)
Mathématiques

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

Mme M.L. de POUCQUES
P. MURACOUR
Mme M. LAFON
M. MATTAUER
G. TOURNE
L. EUZET
J. REMY
Mme G. VERNET
H. ANDRILLAT
P. DEMANGEON
A. BONNET
A. SAVELLI
C. DELOUPY
L. GRAMBAST
J.P. LAFON
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET
E. GROUBERT
Mme H. GUASTALLA

Botanique (C.S.U. P.)
Géophysique Appliquée
Mathématiques
Géologie
Chimie
Zoologie (C.S.U. P.)
Géologie
Biologie Animale
Astronomie
Géologie
Botanique
Physique
Physique
Botanique
Mathématiques
Géologie (C.S.U. P.)
Physique
Biologie Physico-Chimique

MAITRES DE CONFERENCES :

A. STEINER
G. LAMATY
R. GAUFRES
F. PROUST
A. BASSOMPIERRE
R. MARTY
R. MAURIN
J.J. SOULIER
J. PARIS
Melle A. BAILLETTE
N. ROBY
P. MOLINO
Melle N. PIREYRE
L. CECCHI
F. DURAND
G. BOUGNOT
Y. GUITTON
F. BOMBRE

Psychophysiologie
Chimie
Chimie
Géologie
Physique
Physiologie Animale
Chimie
Chimie C.S.U. P.)
Biologie Animale (C.S.U. P.)
Mathématiques (C.S.U. P.)
Mathématiques (C.S.U. P.)
Mathématiques
Physiologie Végétale
Physique
Chimie (C.S.U. P.)
Physique
Physiologie Vénégate (C.S.U. P.)
Physique (C.S.U. P.)

CHARGES D'ENSEIGNEMENT :

M. LEFRANC
A. STURER

Mathématiques
Mathématiques

SECRETAIRE PRINCIPAL :

E. SIAU

A ma Femme, à mes enfants

A mes Parents

A tous les miens

A Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier
Membre Correspondant de l'Institut.

A Monsieur le Professeur CHRISTOL

Professeur à la Faculté des Sciences
de Montpellier

A Monsieur le Docteur WINTERNITZ

Directeur Scientifique au C.N.R.S.

A V A N T P R O P O S

Ce travail a été réalisé à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, dirigée par Monsieur le Professeur MOUSSERON.

J'exprime ma gratitude à Monsieur le Professeur MOUSSERON pour son accueil, son enseignement et ses conseils toujours dispensés avec bienveillance. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma très respectueuse et très sincère reconnaissance.

Je remercie Messieurs les Professeurs CHRISTOL et WINTERNITZ qui ont bien voulu juger ce travail.

Monsieur le Docteur WINTERNITZ a dirigé ce travail. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour la somme de connaissances que je lui dois. Sa remarquable activité de chercheur restera pour moi un exemple.

Je remercie le Colonel PRECEPTIS ainsi que la Direction de la Recherche et des Moyens d'Essais qui m'ont donné les moyens de réaliser cette thèse.

Qu'il me soit également permis de remercier mes camarades de laboratoire qui ont rendu agréable l'exécution de ce travail et tous ceux qui en ont facilité la réalisation, notamment les services de microanalyse et de spectrographie.

J.B.

I N T R O D U C T I O N

Le présent travail a pour but la synthèse de nouveaux dérivés de la phénothiazine ainsi que leur étude pharmacologique.

La synthèse proprement dite est intéressante dans la mesure où l'on peut préparer des intermédiaires susceptibles de conduire, par la suite, à des produits actifs, de plus, la préparation de nouveaux composés phénothiaziniques s'avère utile par elle-même.

L'étude pharmacologique nécessite par ailleurs une orientation de la synthèse en fonction des principaux résultats connus concernant la série de la phénothiazine ; aussi ces résultats seront-ils énoncés dans un premier chapitre.

Dans le chapitre II, nous avons réalisé une série de synthèses permettant d'obtenir un certain nombre de produits nouveaux susceptibles de servir de moyens de passage à des produits intéressants.

Le chapitre III, est consacré à l'étude d'une nouvelle réaction de cyanométhylation sur l'azote hétérocyclique à partir de dérivés phénothiaziniques substitués dans les noyaux aromatiques ; tout ce travail restant dans une optique proche des synthèses de produits dialkylaminoalkyles à applications pharmacologiques bien connues.

Des synthèses de produits actifs à partir d'un composé plus récemment préparé, le dihydro-1,2-3H-pyrido (3,2,1-k1) phénothiazine-one-3, présentant un cycle pyridinique supplémentaire et dont on connaît déjà des dérivés pharmacologiques, sont envisagés dans le chapitre IV.

Enfin, on trouve dans le chapitre V des tentatives de cyclisations à partir d'un intermédiaire énolique synthétisé en partant de la cétone citée dans le chapitre précédent ; l'activité de nouveaux produits de ce type ne pouvant à priori être exclue.

En résumé :

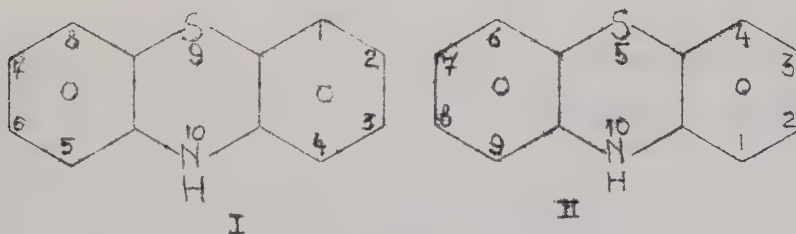
<u>CHAPITRE I</u>	Historique et inter-relations entre structure et activité.
<u>CHAPITRE II</u>	Dérivés mono-, di- et tri substitués de la phénothiazine
<u>CHAPITRE III</u>	Cyanométhylations de phénothiazines substituées en 2
<u>CHAPITRE IV</u>	Dérivés du dihydro-1,2-3H-pyrido(3,2,1-kl) phénothiazine-one 3
<u>CHAPITRE V</u>	Dérivés du dihydro-1,2-hydroxyméthylène-2-3H-pyrido(3,2,1-kl) phénothiazine-one 3
<u>CONCLUSION</u>	Partie pharmacologique.

C H A P I T R E I

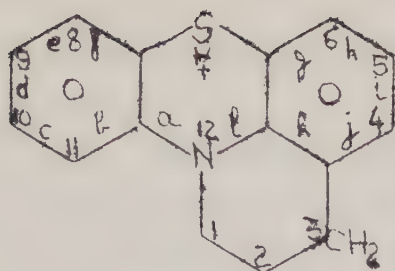
I - HISTORIQUE

La synthèse des dérivés de la phénothiazine depuis sa découverte en 1883 (Bernthsen) (1) a été en premier lieu orientée vers la préparation de colorants divers en variant les substitutions dans la partie aromatique du cycle phénothiazinique. Un des premiers colorants obtenus est le chlorure de 3,7-diaminophénothiazine synthétisé par LAUTH (2) et qu'il nomma le violet-him-Lauth. La même année, CARO (3) synthétisait le bleu de méthylène ou chlorure de 3,7 tétraméthyl-diaminophénothiazine, alors qu'en 1883, BERNTHSEN essayant d'analyser la structure du bleu de méthylène préparait la phénothiazine (1).

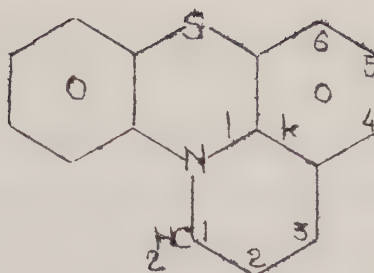
Il existe plusieurs nomenclatures pour la phénothiazine dans la littérature ; c'est ainsi qu'on l'appelle indifféremment : phenthiazine, thiodiphénylamine, 2,3,5,6-dibenzo-1,4-thiazine ou encore dibenzoparathiazine. Quant à la numérotation du noyau phénothiazinique, il existe deux façons de l'effectuer :



La première (I) a été préconisée par BELSTEIN, la seconde (II) par GILMANN ; nous utiliserons dans ce travail cette seconde numérotation. Nous verrons plus loin dans la synthèse de dérivés phénothiaziniques apparaître une nouvelle nomenclature :



3H[3,21-k]



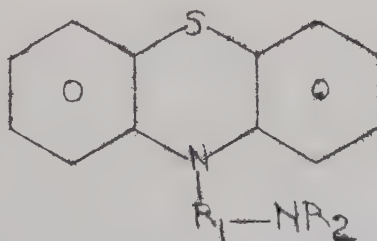
1H[3,21-k]

Ces composés sont appelés pyrido-phénothiazines et leur appellation change du fait de la numérotation 1,2,3 pour les positions restées libres dans le nouveau cycle pyridinique, les faces de liaison avec le cycle pyridinique étant repérées par les lettres : k, l .

Le stade colorant franchi, on s'aperçut que le bleu de méthylène possédait un certain nombre de propriétés pharmacologiques : anti-malariales en 1921 (WIENWENHUYSE) (4), anti-bacillaire en 1927 (KAUVA-CKI, BIERNACKI) (5), anti-cholinestérase (MASSART, DUFFIT, 1940 (6); KLOSA, 1953) (7), sympatholitiques (MARQUART, SCHUMACHER, 1953) (8), ainsi qu'une faculté de prolonger l'action narcotique (KONZETT, 1938) (9).

La phénothiazine, elle-même, manifesta des propriétés intéressantes : insecticide (CAMPBELL et Coll. 1934) (10), anthelminthique (HERWOOD, JERSTAD, SWENSON) (II) 1938 ; MANSON-BAHR, 1940 (12).

C'est alors que deux groupes de recherches, aux Etats-Unis (GILMANN, SHIRLEY) (13) et en France (CHARPENTIER et Coll.) (14) synthétisent indépendamment des dérivés ayant la structure :



ou R_1 = chaîne hydro carbonée et NR_2 = radical amine tertiaire.

Toutefois, l'époque étant encore aux applications anthelminthiques, tripanocidales et antimalariales des dérivés de la phénothiazine, et les faibles activités manifestées par les composés aminés précédemment synthétisés dans ces domaines firent que l'intérêt de synthèses ultérieures et les études pharmacologiques des dérivés 10-dialkyl-amino-alkyls de la phénothiazine diminua considérablement.

Ce n'est qu'en 1946 que HALPERN et DUCROT (15,16,17), cherchant de nouveaux agents antihistaminiques, se tournèrent vers les composés synthétisés précédemment par CHARPENTIER. Cette nouvelle étude s'avéra fructueuse. Assez rapidement dès lors apparurent les premières substances pharmacologiquement actives : la phénothazine, à activité antihistaminique importante, la prométhazine, la diéthazine et l'isothazine avec lesquelles apparurent des propriétés parasympholitiques (BOVET, FOURNEL et CHARPENTIER (18)). Ces deux derniers produits sont utilisés en pratique clinique dans la maladie de Parkinson (SIGWALD, DUREL, DUMON, 1947 ; SIGWALD, GROSSIORD, DUREL, DUMON, 1947) (19)(20).

A la prométhazine s'attachent également les travaux de WINTER (1948) (21) et de LABORIT (22 à 25) ; à partir de la fin 1950 on assiste à une investigation systématique et extensive dans l'étude des dérivés 10-dialkylaminés de la phénothiazine, leurs synthèses étant entreprises par CHARPENTIER (14) et leurs études pharmacologiques par COURVOISIER (26) : ils synthétisent entre autre la promazine et surtout la chlorpromazine dans laquelle un atome d'hydrogène en position 2 est remplacé par un atome de chlore (voir tableau I). Les activités de ce dernier produit sont diverses et multiples. Toutefois l'observation d'un certain nombre de complications dues à des effets secondaires (AZIMA, OGLE, 1954 (27) ; GIACOBINI, LASSENIUS, 1954 (28) ; KRAJEWSKI, 1955 (29) ; KOPF, 1955 (30) ; BREMER, RUCKDESCHEL, 1953 (31) entraîna de nouvelles recherches vers des composés possédant des propriétés médicales similaires à celles de la chlorpromazine mais n'en possédant pas ces effets secondaires : aussi en 1954 NIESCHULZ, POPENDTNER et SACK (32)

rapportent un nouveau neuroleptique nommé pacatal : c'est l'acétate de 10-(N-méthyl-pipéridyl-3-méthyl) phénothiazine qui possède les propriétés de la chlorpromazine mais pas les effets secondaires.

Puis en 1956, Rhône-Poulenc prépare la méthapromazine qui diffère chimiquement de la chlorpromazine par le fait que le chlore en position 2 est remplacé par un groupe méthoxy. En 1957, Clin-Byla synthétise l'acépromazine différent des produits par la présence d'un groupement acétylé en 2 et plus récemment on a préparé des dérivés pipéraziniques qui sont connus en pratique médicale sous les noms de Trilafon et Compazine. Actuellement les recherches sont orientées principalement vers les séries des azaphénothiazines et des pyridophénothiazines.

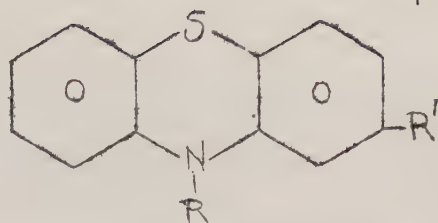
II - INTER-RELATIONS ENTRE STRUCTURE CHIMIQUE ET ACTION PHARMACOLOGIQUE

Les premières tentatives de comparaison entre les structures chimiques et les activités de phénothiazines ont été effectuées par HALPERN et DUCROT 1946 (16), BOVET, FOURNEL, CHARPENTIER, 1947 (18), HUTCHEON (33) 1953. Plus récemment un certain nombre de publications apparaissent sur l'étude des inter-relations entre structure et activité des dérivés de la phénothiazine dans les ouvrages de LONGO, 1951 (34), FRIEBEL, FLICK, REICHLIS et Coll. 1954 (35). Puis en 1951, DAHLBOM (36) décrit les propriétés pharmacologiques de dérivés amino-acylés de la phénothiazine alors que la substitution de chaînes latérales dialkyl-aminoalkyles par des groupements alkyl-pipéridyls est discutée par NIESCHULZ, POPENDIKER et SACK, 1954 (32).

En général, on peut résumer les résultats obtenus et discutés de la façon suivante :

1°) La substitution de radicaux alkyles dans les séries de dérivés-10 amino-phénothiazine par des radicaux dialkylaminoacyles provoque une diminution de l'activité antihistaminique et une augmentation de l'activité parasympholytique. On observe également un changement graduel des propriétés parasympholytiques en adrénopositives et une diminution simultanée de la potentialisation narcotique.

TABLEAU 1



R	R'	Désignation internationale
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \text{ HCl}$	Cl	Chlorpromazine
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \text{ CH}_3\text{COOH}$	H	Pacatal
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \text{ HCl}$	OCH_3	Methapromazine
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \text{ C}_2\text{H}_2(\text{COOH})_2$	COCH_3	Acepromazine
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \text{ HCl}$	H	Promazine
$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \text{ HCl}$	H	Promethazine
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \text{ HCl}$	H	Diethazine
$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \text{ HCl}$	H	Isothazine
$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_3 \text{ SO}_4 \text{ OCH}_3$	H	Thiazinamium
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \text{ HCl}$	H	Phenethazine

$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_4\text{H}_8 \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Cl	Perphenazine
$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{C}_4\text{H}_8 \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N-CH}_3$	Cl	Prochlorperazine

2°) La substitution de deux radicaux méthyles de l'azote tertiaire dans la chaîne latérale des diaminoalkyles et aminoacyl -phénothiazines en position 10 par des radicaux diéthyliques se traduit par une diminution de l'activité adrenergique.

3°) Le passage de dérivés dialkylaminoalkyles aux composés alkyles piperidyles correspondants provoque une diminution des propriétés sympatholytiques, la capacité de potentialisation de l'action narcotique étant également réduite.

4°) L'introduction d'un atome de chlore en position 2 du cycle est accompagnée d'une diminution de l'activité adrenergique et d'une augmentation dans la potentialisation des narcotiques.

En ce qui nous concerne, du point de vue chimique, la synthèse de nouveaux dérivés de la phénothiazine qui puissent présenter des activités intéressantes, doit être réalisée en tenant compte surtout des deux constatations suivantes :

1°) La présence d'une chaîne latérale fixée sur l'azote hétérocyclique du type diméthylaminopropyle ou diméthylaminoéthyle est indispensable.

2°) Les substituants sur le cycle aromatique modifient, voire même annulent cette activité; des groupements tels que méthyle, méthoxy, trifluorométhyle, acétyle, chlore, thiométhyle renforcent l'action pharmacologique de certaines phénothiazines.

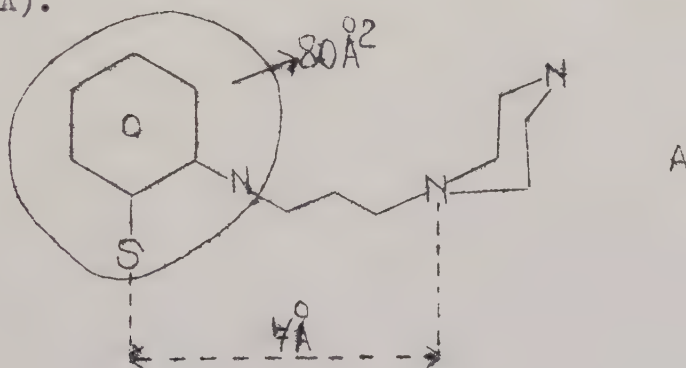
Lorsque les trois atomes de carbone situés entre l'azote hétérocyclique et celui du groupement aminé appartiennent à un cycle,

il faut être plus prudent pour déduire une relation entre l'activité et la structure.

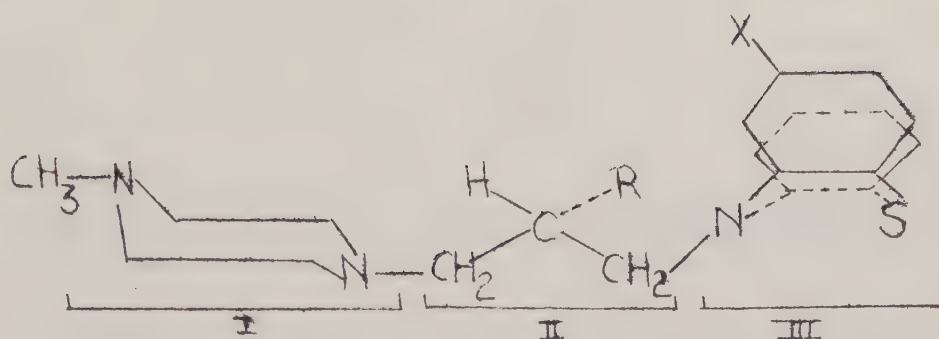
Toutefois, dans les dérivés de la phénothiazine possédant une action tranquillisante, la distance entre l'atome de soufre du cycle et l'azote en position 10 paraît devoir être voisine de $7 \text{ \AA}$ et il semble que ce résultat soit valable dans le cas d'un hétérocycle lié à cet azote comme on a pu le vérifier dans ce travail.

Il apparaît en effet que les substances actives neuroleptiques qui possèdent certaines caractéristiques précises ont une aptitude à former des couches monomoléculaires et récemment JANSSEN (125) a pu généraliser cette règle pour des composés actifs différents de la phénothiazine.

C'est ainsi que cet auteur a constaté que l'ensemble des molécules actives qu'il a étudié, telles les phénothiazines et les butyrophénones, présentent deux caractéristiques structurales identiques : une surface moyenne de $80 \text{ \AA}^2$ et des distances N-S, dans le cas des phénothiazines ou N-O dans celui des butyrophénones, proches de $7 \text{ \AA}$ (schéma A).



De plus, GORDON, CRAIG et ZIRKLE (126) proposent le schéma B où la chaîne à trois carbones II est responsable de l'activité tranquillisante de la prochlorperazine ($X=Cl$). Il semble donc bien que les tranquillisants de la série de la phénothiazine agissent par des interactions avec des sites privilégiés de récepteurs cellulaires du système nerveux central bien que les mécanismes exacts et la nature de ces récepteurs soient inconnus.



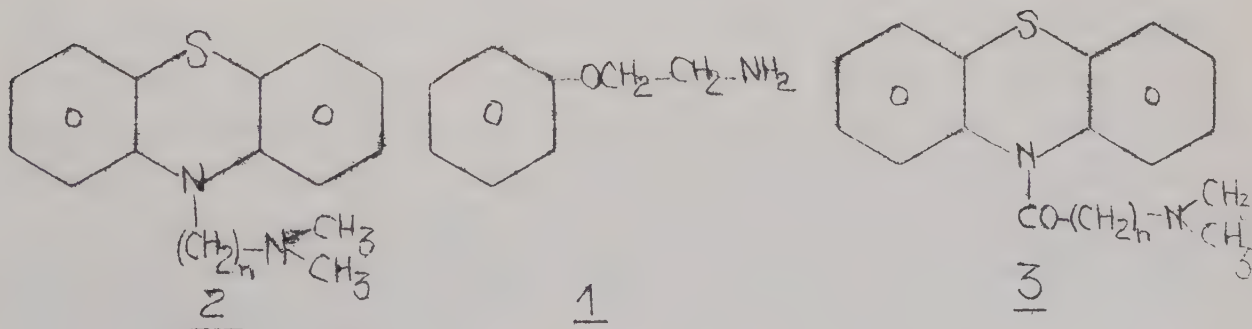
En définitive, la série des dialkylaminoalkyl et celle des dialkylaminoacyl-phénothiazines étant extrêmement fouillées, il nous était nécessaire de rechercher des composés actifs assez éloignés des produits détaillés dans le tableau I mais qui puissent posséder les chaînes précédemment décrites, constitutives du squelette d'un cycle supplémentaire adjoint à celui de la phénothiazine. Par ailleurs, on pouvait espérer également obtenir des produits intéressants en essayant d'introduire de nouvelles substitutions dans les cycles aromatiques.

C H A P I T R E II

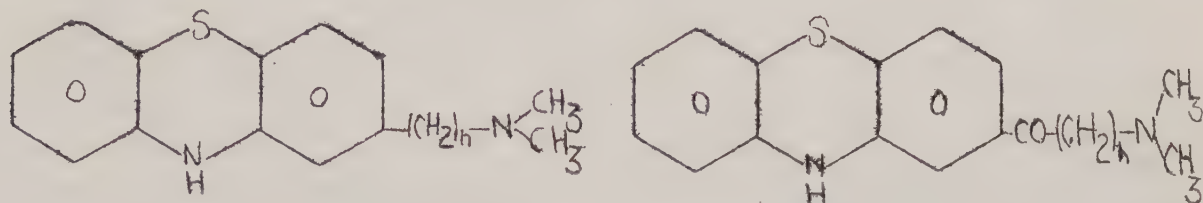
DERIVES MONO-, DI- ET TRISUBSTITUES DE LA PHENOTHIAZINE

Depuis les très intéressants travaux de CAUQUIL et CASADEVALI (37) sur la substitution électrophile dans la série de la phénothiazine les dérivés acylés et alcoylés dans différentes positions du cycle phénothiazinique sont facilement accessibles et maintenant bien connus. Nous nous intéressons au début de ce travail à la possibilité de synthèses de bases de Mannich substituées en position 2 du cycle phénothiazinique, et ce faisant, il était nécessaire de préparer au départ, les dérivés acylés en cette position.

En effet, les travaux qui ont permis depuis la découverte des propriétés antihistaminiques de la phénoxyéthylamine (I), à aboutir aux médicaments dérivés de la phénothiazine (2, 3), indiquent comme nous l'avons vu précédemment, que le groupement $-(CH_2)_n - N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ est en grande partie responsable des propriétés thérapeutiques de ces composés (38)



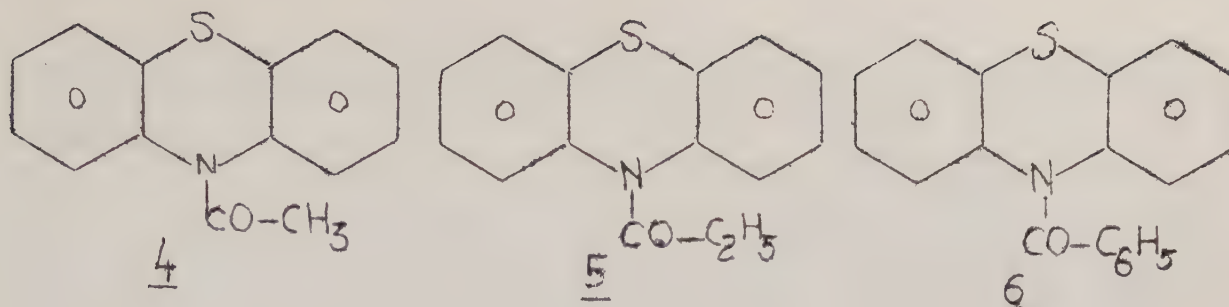
Il semblait donc intéressant d'essayer de préparer des dérivés de la phénothiazine qui posséderaient des groupements dialkylamino-acyles ou dialkylaminoalkyles, non plus liés à l'azote hétérocyclique, mais à un des atomes de carbone nucléaire :



En premier lieu, il fallait donc obtenir des dérivés acylés en position 2 qui permettent d'aboutir ultérieurement à des structures de ce type. Ces dérivés ont été synthétisés en suivant les méthodes préconisées par CASADEVALL (37), BOITARD, COMOY, HALLET et SUQUET (39) et par GORLACH (40).

Dans un premier temps, nous avons donc synthétisé les dérivés N-acylés sur la phénothiazine par action des anhydrides d'acides correspondants aux dérivés acétylés et propionylés que nous désirions préparer.

En effet, un certain nombre d'halogénures ou d'anhydrides d'acides réagissent facilement avec la phénothiazine pour donner des acyls-10-phénothiazine (41), la para-amino acétylamino benzène sulfonyl-10-phénothiazine (42), la benzoyl-10-phénothiazine (43), et plus récemment quelques haloacyl-10-phénothiazines (36). Dans certains cas, soit par suite d'une température d'ébullition basse de l'halogénure d'acyle, soit à cause de sa faible réactivité, on a été conduit à réaliser la réaction en présence d'une base (pyridine ou carbonate de sodium) (44, 45). Mais dans le cas qui nous occupe, l'utilisation des anhydrides d'acides s'est révélée comme étant sans difficulté. C'est ainsi, que nous avons pu obtenir trois dérivés acylés en position 10, en variant les anhydrides d'acides utilisés :



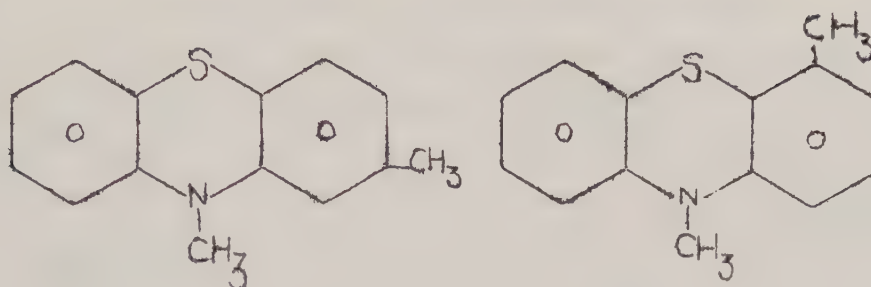
Les vibrations correspondant aux carbonyles de ces trois dérivés N-acylés, sont respectivement à 1670 cm^{-1} pour le composé 4, à 1680 cm^{-1} pour 5 et 1670 cm^{-1} pour 6.

Dans un deuxième temps, nous avons soumis ces dérivés acylés en position 10 à des réactions de Friedel et Crafts au moyen des anhydrides d'acide acétique propionique ou parfois de leurs chlorures d'acides en présence de chlorure d'aluminium en solution dans le sulfure de carbone. Les premiers travaux concernant l'étude de l'acétylation par Friedel et Crafts de dérivés 10-acylés ont été entreprises par SCHOLL et SEER (46), puis par BALTZLEY, HARFENIST et WEBB (47). Mais la preuve irréfutable de l'acétylation en position 2, dans le cas optimum de réactivité, c'est-à-dire en utilisant le rapport (N-acétylphénothiazine/chlorure d'aluminium/anhydride acétique) = 1,1/4/1, a été donnée par CASADEVALL dans un travail réalisé à Montpellier (37).

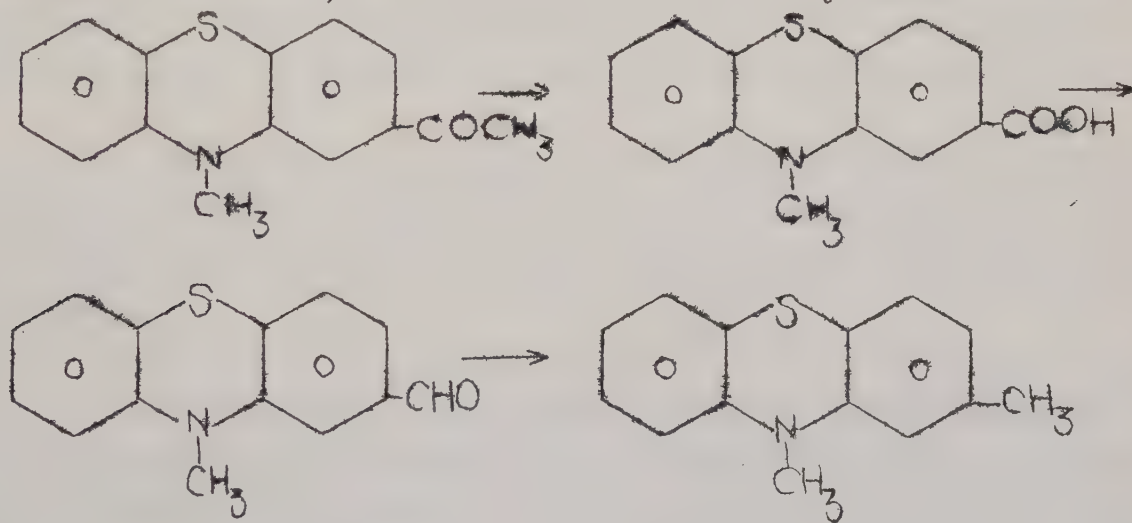
CASADEVALL admettant à priori l'acétylation en position 2, dans les conditions expérimentales précédentes, confirma cette hypothèse en réalisant une série de synthèses qui lui permirent d'identifier une méthyl-10-acétyl-2-phénothiazine par passage en plusieurs étapes à la 2,10-diméthyl-phénothiazine, préparée par CHARPENTIER (48).

En effet, CHARPENTIER et ses collaborateurs ont étudié la cyclisation en présence de soufre et d'iode de la méthyl-3-diphénylamine. Ils ont pu séparer par cristallisation fractionnée, du mélange obtenu, une importante quantité de méthyl-2 phénothiazine, d'une quantité beaucoup plus faible de méthyl-4 phénothiazine. CASADEVALL, reprenant cette synthèse, par méthylation de l'azote des méthylphénothiazines isomères,

a pu isoler la diméthyl-2,10-phénothiazine et la diméthyl-4,10-phénothiazine :



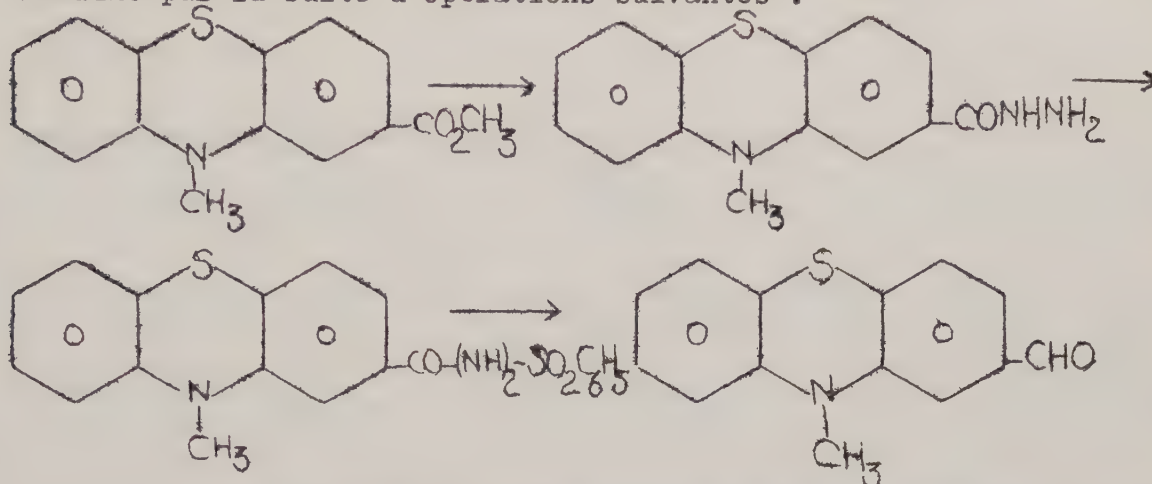
Le problème se posant de réaliser la synthèse par voie indirecte d'une diméthyl-2 (ou 4)-10-phénothiazine à partir de l'éthylone-méthyl-10-phénothiazine qu'il obtenait dans la réaction de Friedel et Crafts et de l'identifier à l'une des deux diméthylphénothiazines synthétisées directement, il réalisa dans ce but la synthèse suivante :



Dans un premier stade, il étudia l'oxydation de l'éthylone-méthyl-10-phénothiazine en acide carboxylique correspondant par action de l'hypochlorite de sodium aqueux en utilisant le mode opératoire habituel décrit par HARTOUGH et KOSSAK (49) et dans Organic Syntheses (50). Il isole ainsi la phase aqueuse alcaline avec un rendement voisin de 80 % l'acide attendu, qui est en fait un mélange de deux acides que l'on peut séparer

par cristallisations fractionnées des esters méthyliques correspondants.

Puis appliquant la méthode de Mac FAYDEN et STEVENS (51), il réalisa le passage de l'ester méthylique au méthylal-méthyl-10-phénothiazine par la suite d'opérations suivantes :

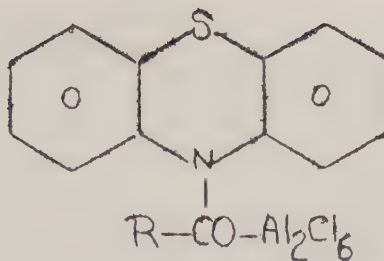


Effectivement, la réduction selon Wolf-Kishner de l'aldéhyde, lui permit d'obtenir la diméthyl-phénothiazine dont les propriétés correspondaient à la diméthyl-2-10-phénothiazine synthétisée directement.

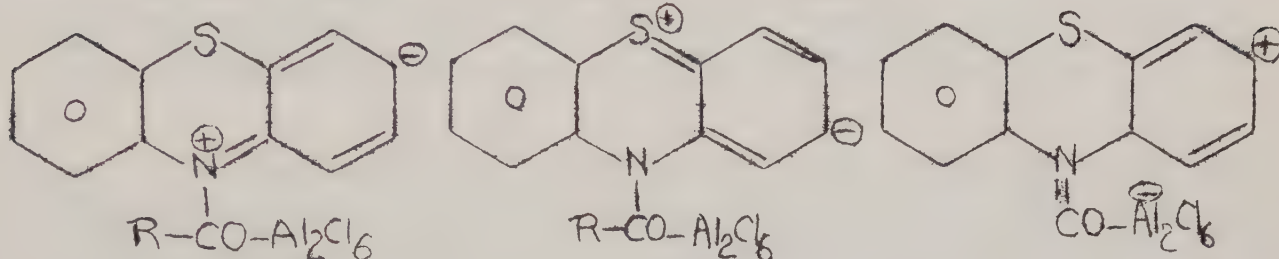
On pouvait donc affirmer avec certitude que dans la réaction de Friedel et Crafts, à partir de l'acétyl-10-phénothiazine et du chlorure d'acétyl ou de l'anhydride acétique, la substitution s'effectuait en position 2.

Il semble que cette réaction passe par l'intermédiaire d'un complexe acyl-10-phénothiazine/chlorure d'aluminium alors qu'il n'y a pas formation d'un tel complexe entre les alcoyl -10-phénothiazines et le chlorure d'aluminium. On doit donc en conclure que la formation de ce complexe est lié à l'existence dans les acyl -10-phénothiazines du groupement R-CO- et que la formation du complexe ne se produit pas par l'intermédiaire des atomes d'azote ou de soufre.

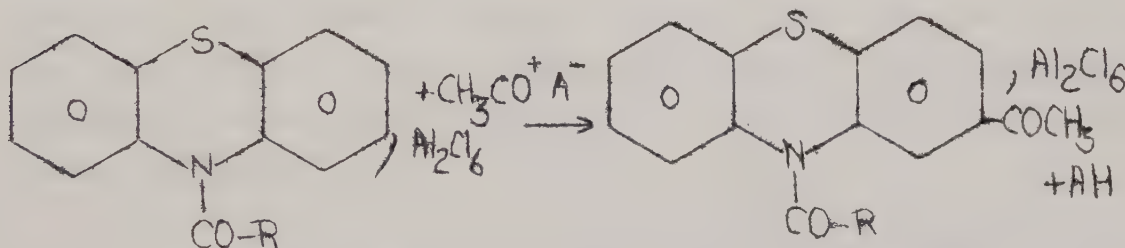
On peut attribuer à ce complexe la structure globale :



correspondant aux structures limites de résonance

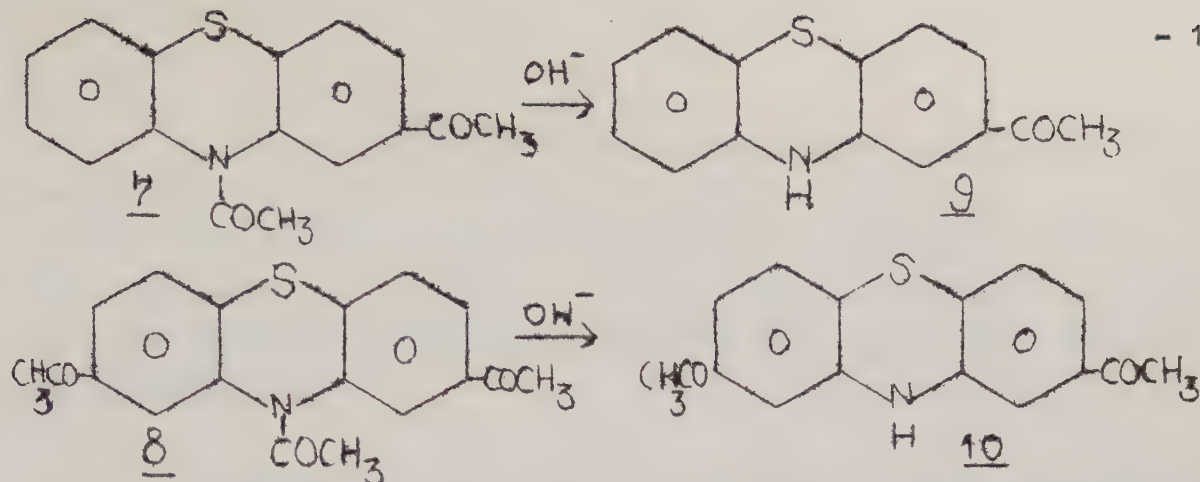


et l'on peut alors formuler la réaction de Friedel et Crafts sur les acyl :10-phénothiazines de la façon suivante :



Ceci n'est pas le seul exemple où une réaction soit contrôlée ou inhibée par la réaction primaire entre le catalyseur et la molécule subissant la substitution. Ainsi on observe que les amines aromatiques sont transformées en ion ammonium en milieu fortement acide et il semble que c'est cette espèce moléculaire qui soit responsable de l'orientation méta, fréquemment observée (57) dans les nitrations.

Toutefois, l'acétylation menée dans les conditions plus sévères (dans le rapport N-acyl-phénothiazine/chlorure d'aluminium/anhydride acétique : 1/10/4,5), conduit comme nous avons pu le vérifier, à isoler deux produits différents (7 et 8)



dont les hydrolyses acides conduisent aux composés (9 et 10), ceux-ci étant identifiés facilement, car ce sont des produits connus.

Les spectres infra-rouges de ces produits montrent des vibrations CO à 1675 cm^{-1} pour (7); 1680 cm^{-1} pour (8), 1670 cm^{-1} pour (9) et 1665 cm^{-1} pour (10). Les pics correspondant aux NH libres dans (9 et 10) sont présents respectivement à 3350 cm^{-1} et 3330 cm^{-1} .

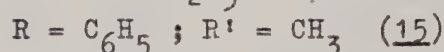
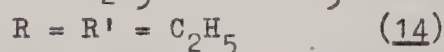
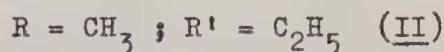
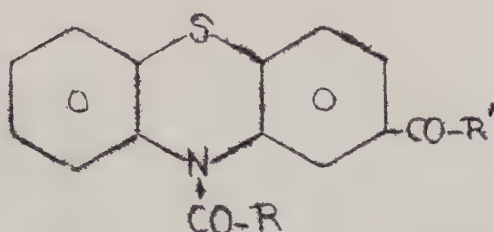
On remarquera au passage le peu d'aptitude des N-acyl phénothiazines à supporter la diacétylation, puisqu'il faut des conditions énergiques pour obtenir ce type de dérivé et que, dans le cas de la synthèse recherchée de 2-10-diacétyl-phénothiazine, aucune trace de produit permettant de penser que deux fonctions acétylées se sont fixées sur les cycles aromatiques, n'a été décelée.

On voit donc que l'acétylation de N-acyl-phénothiazines dépend des conditions opératoires. Dans des conditions normales, on réalise une mono-substitution en position 2 (N - acyl-phénothiazine/chlorure d'aluminium/anhydride acétique = 1/4/1,1) mais dans des conditions plus énergiques (N/acyl-phénothiazine/chlorure d'aluminium/anhydride acétique = 1/10/4,5). On disubstitue en 2,8.

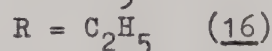
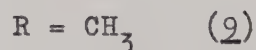
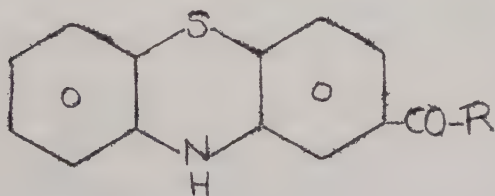
Ce fait étant signalé, nous nous sommes donc placés dans les conditions favorables à l'obtention meilleure du dérivé monosubstitué en position 2, c'est-à-dire en travaillant dans les rapports molaires, dérivé-10-acylé/chlorure d'aluminium/anhydride acétique = 1/4/1.

Ainsi, à partir du N-acétyl-phénothiazine (4), en utilisant les anhydrides d'acide acétique et propionique, on a obtenu les dérivés 2-10-diacétyl phénothiazine (7) et acétyl-10-propionyl-2-phénothiazine (11) alors qu'en partant du 10-propionyl-phénothiazine, on synthétise les éthylone-2 propionyl-10 phénothiazine (13) et 2,10-dipropionyl phénothiazine.

De même, on peut obtenir l'éthylone-2-benzoyl-10 phénothiazine (15) à partir du N-benzoyl-phénothiazine (6)



Les hydrolyses basiques par la potasse alcoolique conduisent pour (7) et (13) à la 2-acétyl-phénothiazine (9), pour (II) et (14) au 2-propionyl-phénothiazine (16) et enfin pour (12) à la 2-benzoyl-phénothiazine (17)



Les spectres infra-rouges de ces produits montrent respectivement des vibrations CO à :

1675 cm^{-1} pour (11)

1675 cm^{-1} " (5)

1680 cm^{-1} " (12)

1670 cm^{-1} " (13)

1670 cm^{-1} " (14)

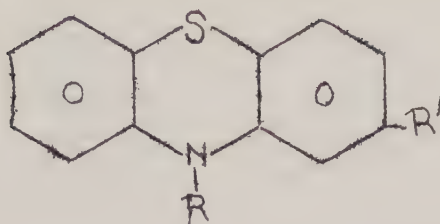
1665, 1690 cm^{-1} pour (15)

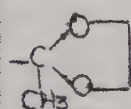
1670 cm^{-1} " (9)

1680 cm^{-1} " (16)

1670 cm^{-1} " (17)

TABLEAU II



R	R'	N°	$\lambda_{\max}$ $\log \epsilon^{m\mu}$	$\lambda_{\max}$ $\log \epsilon^{m\mu}$	$\lambda_{\max}$ $\log \epsilon^{m\mu}$	$\lambda_{\max}$ $\log \epsilon^{m\mu}$
H	H			$\lambda_{\max}$ 255m μ $\log \epsilon$ 4,59	$\lambda_{\max}$ 320m μ $\log \epsilon$ 3,65	
COCH ₃	H	<u>4</u>	$\lambda_{\max}$ 229 $\log \epsilon$ 4,32	$\lambda_{\max}$ 262 $\log \epsilon$ 3,98		
COC ₂ H ₅	H	<u>5</u>	$\lambda_{\max}$ 227 $\log \epsilon$ 4,36	$\lambda_{\max}$ 259 $\log \epsilon$ 3,98		
COCH ₃	COCH ₃	<u>7</u>	$\lambda_{\max}$ 228 $\log \epsilon$ 4,40	$\lambda_{\max}$ 252 $\log \epsilon$ 4,27	$\lambda_{\max}$ 304 $\log \epsilon$ 4,00	
COC ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	<u>14</u>	$\lambda_{\max}$ 226 $\log \epsilon$ 4,44	$\lambda_{\max}$ 253 $\log \epsilon$ 4,25	$\lambda_{\max}$ 306 $\log \epsilon$ 3,97	
CO-	COCH ₃	<u>15</u>	$\lambda_{\max}$ 230 $\log \epsilon$ 4,46	$\lambda_{\max}$ 254 $\log \epsilon$ 4,28	$\lambda_{\max}$ 300 $\log \epsilon$ 3,96	
H	COCH ₃	<u>2</u>		$\lambda_{\max}$ 245 $\log \epsilon$ 4,38	$\lambda_{\max}$ 283 $\log \epsilon$ 4,40	$\lambda_{\max}$ 406 $\log \epsilon$ 3,18
H	COC ₂ H ₅	<u>16</u>		$\lambda_{\max}$ 251 $\log \epsilon$ 4,35	$\lambda_{\max}$ 292 $\log \epsilon$ 4,36	$\lambda_{\max}$ 408 $\log \epsilon$ 3,15
H		<u>28</u>		$\lambda_{\max}$ 256 $\log \epsilon$ 4,74	$\lambda_{\max}$ 321 $\log \epsilon$ 3,70	

et les pics correspondants aux NH libres sont respectivement :

3350 cm^{-1}	pour (9)
3300 cm^{-1}	" (16)
3340 cm^{-1}	" (17)

Nous avons groupé dans un tableau les principaux résultats obtenus en ultra-violet, avec les dérivés acylés synthétisés précédemment, ainsi que les valeurs obtenues pour l'éthylène céta1 de (9) dont nous verrons la synthèse ultérieurement.

Les données de la littérature concernant les spectres ultra-violet de dérivés de la phénothiazine, sont extrêmement réduites (61), (36), CASADEVALL ayant été probablement le premier à s'en servir comme un moyen de détermination de structure. Il apparaît que l'absorption de la phénothiazine, située entre 2000 et 4000 Å permet d'obtenir des maxima fondamentaux pour cette série à $\lambda = 255 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,59$ et $\lambda = 320 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,65$.

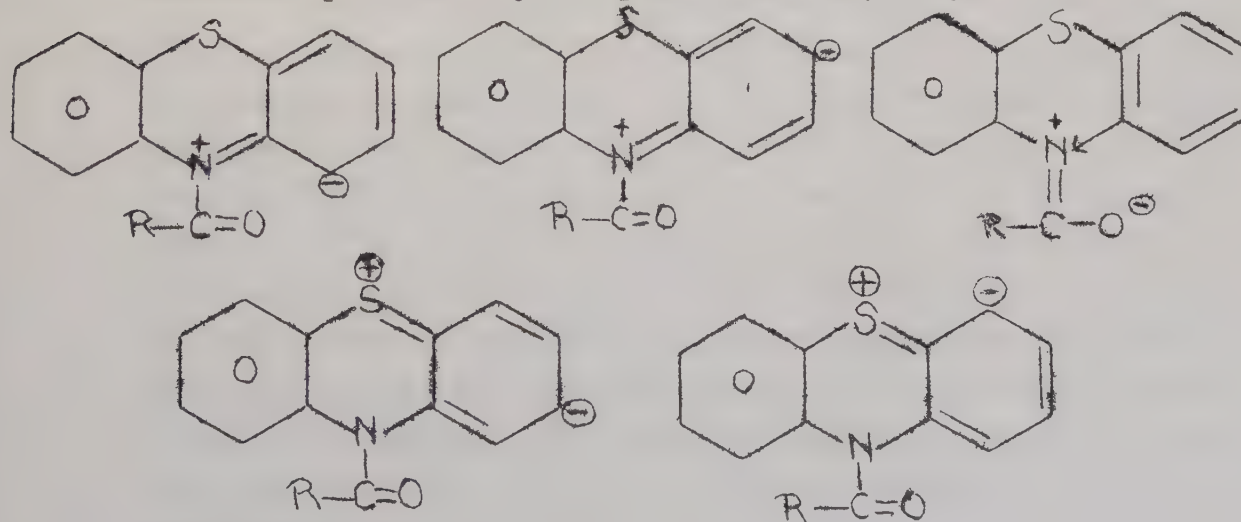
On voit immédiatement que l'introduction d'un groupement acylé en position 10 (4 et 5) se manifeste par une absorption maxima entre 226 et 230 $\text{m}\mu$ avec exaltation du coefficient d'extinction molaire ($\log \epsilon = 4,32-4,46$) :

- Le premier maxima de la phénothiazine subsiste à 259-262 $\text{m}\mu$ avec diminution du coefficient d'extinction (3,98-3,99)
- Le deuxième maxima fondamental a disparu. L'introduction d'un deuxième groupement acylé en position 2, conduisant aux dérivés diacylés (7), (14) et (15) entraîne une augmentation du coefficient d'extinction molaire du premier maxima fondamental ($\log \epsilon = 4,25-4,28$) avec persistance du maxima observé par l'introduction d'un groupement acylé en position 10 à 226-230 $\text{m}\mu$. De plus, le deuxième maxima fondamental de la phénothiazine semble réapparaître à 300-306 $\text{m}\mu$ avec une augmentation importante du coefficient d'extinction (3,96-4,00). Il semble donc, que l'introduction de deux groupements acyles en 2 et 10 fasse revenir la molécule de

phénothiazine proche de son état fondamental de résonance ; le groupement acylé en 10 continuant à faire sentir indépendamment sa présence. Le passage aux dérivés monoacylés (9, 16), comme il fallait s'y attendre par suite de la disparition de l'absorption du groupement acylé en 10, se traduit par un maxima à (226-230 $m\mu$) alors que le premier maxima fondamental subsiste à (245-251 $m\mu$) avec notamment un abaissement du coefficient d'extinction molaire ($\log \epsilon = 4,35-4,38$).

De plus, il y a exaltation du deuxième maxima fondamental légèrement plus bas que dans la phénothiazine ($\lambda = 283-292 m\mu$, $\log \epsilon = 4,36-4,40$), et apparition d'un maxima nouveau à ($\lambda = 406-408 m\mu$, $\log \epsilon = 3,18-3,15$) qui est donc propre à l'introduction d'un groupement acylé en position 2, ce qui est vérifié par le blocage de la fonction acétylée en 2, par exemple en faisant un éthylène céta (28). Dans ce cas, le spectre ultra-violet de (28) montre bien le maxima fondamental de la phénothiazine à 265 $m\mu$ et 321 $m\mu$ mais aussi la disparition du maxima à 406-408 $m\mu$ qui est propre au groupement acylé en position 2.

Au total, un substituant acylé en position 10 modifie de façon plus importante l'absorption du cycle phénothiazinique que des substituants en position 2, ce qui peut paraître assez étonnant a priori ; toutefois lorsque l'on essaie de formuler les structures limites de résonance pour les acyl-10-phénothiazines, on peut écrire :



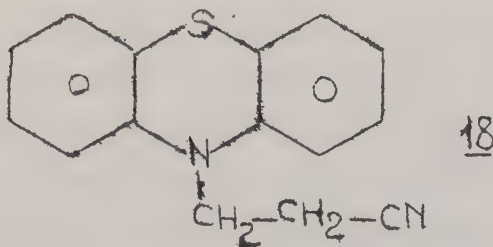
et l'on peut remarquer que l'effet (M) du groupe $-R-CO$ est limité ; lorsque l'atome d'azote se trouve sous forme cationoïde doublement lié au substituant qu'il porte, il n'y a pas de conjugaison possible entre l'atome d'azote et les cycles aromatiques, et le déplacement électronique qui en résulte sur les noyaux est limité strictement à l'effet inductif. Le déplacement général qui en découle ne peut donc pas être extrêmement important. Il est donc logique de penser que la molécule de phénothiazine ne pourra plus totalement manifester sa résonance et dès lors son spectre ultra-violet subira une modification importante : c'est ce que l'on constate avec la disparition du deuxième maxima fondamental à 320m μ alors que l'introduction d'un deuxième groupement acyle en position 2 par effet ($-M$) du nouveau carbonyl augmentera la résonance de la molécule, laissant cette dernière proche de son état fondamental par annulation des effets des deux groupements acylés en positions 2 et 10.

Les dérivés (9 et 16) étaient à priori susceptibles de fournir des bases de Mannich et nous nous sommes alors intéressés à la synthèse de ces dernières. Dans ce but, nous avons suivi la méthode décrite par BURGER et CLEMENTS (52) en refluxant dans l'alcool isoamylique additionné de quelques gouttes d'acide chlorhydrique, un mélange de chlorhydrate de diméthylamine, de paraformaldéhyde et d'éthylone-2-phénothiazine.

Malgré plusieurs tentatives, la réaction n'a jamais été positive et on a pu récupérer la cétone de départ inchangée, par purification. Aucun résultat probant n'a été également obtenu avec (16). Il semble donc que dans le cas d'un azote hétérocyclique comme celui de la phénothiazine, on assiste à une désactivation de l'hydrogène habituellement réactif du méthyle du groupement acétyle en position 2, et, il n'est alors pas possible de synthétiser des bases de Mannich en cette position. Ce résultat est à rapprocher de l'inactivité de la méta-aminocétophénone signalée par MANNICH et DANNELL (53, 54) avec les sels d'amines secondaires et en présence de para-formaldéhyde. Toutefois, il faut signaler que CAUQUIL, CASADEVALL et MISON (55) ont réussi à synthétiser des bases de Mannich en position 2 avec l'azote phénothiazinique substitué par un groupe méthyle dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, et il est difficile de comprendre comment l'introduction d'un groupement

méthylé en 10 puisse permettre de réaliser ce type de réaction, impossible quand l'azote n'est pas substitué.

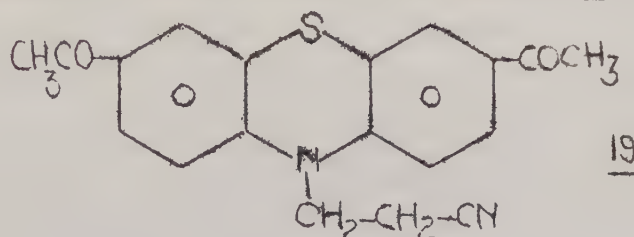
Par ailleurs, des essais de préparation d'énamines à partir du dérivé (19) échouèrent également. Nous avons essayé successivement de faire agir la pyrrolidine et l'aniline sur (19), mais nous avons toujours récupéré en fin de réaction et après purification, le dérivé acétylé de départ. Ce manque de réactivité des fonctions carbonylées en position 2, du cycle phénothiazinique nous a conduit à nous intéresser à la synthèse des nouveaux produits substitués sur l'azote. La cyanoéthylation nous a paru appropriée dans la mesure où elle permet d'introduire un groupement de structure voisine de celles des groupements actifs fixés sur l'azote de la phénothiazine et nous avons été amenés à préparer le β -(phénothiazinyl-10)propionitrile (18) par action de l'acrylonitrile sur la phénothiazine en présence de triton B (benzyltriméthylhydroxyde d'ammonium) comme l'indique NATHAN L. SMITH (56) :



Cette réaction est fortement exothermique et demande un refroidissement efficace pour prévenir la polymérisation de l'acrylonitrile. Le meilleur mode opératoire nécessite un contrôle permanent de la température ainsi qu'une réaction en vase ouvert.

A partir de (18), il semblait intéressant d'opérer une nouvelle introduction de substituants dans les cycles aromatiques afin d'obtenir des produits nouveaux susceptibles de nous conduire ensuite à des produits actifs. Nous avons dans cette optique réalisé un Friedel et Crafts sur le nitrile (18) en étudiant les conditions opératoires de la réaction.

Dans une première série d'expériences nous avons fait réagir des quantités équimoléculaires de β (phénothiazinyl-10)-propionitrile et d'anhydride acétique avec quatre fois la quantité équimoléculaire de chlorure d'aluminium, c'est-à-dire que nous nous sommes placés dans ces premiers essais réactionnels dans les conditions ayant fourni le meilleur rendement à partir de l'acétyl-10 phénothiazine : on trouve dans ce cas une grande proportion de nitrile de départ non entré en réaction et que l'on sépare par chromatographie sur colonne d'alumine Woelm d'activité 1 (voir partie expérimentale). On trouve en effet, après purification, seulement 8 % d'un nitrile diacétylé (19)



Le produit obtenu est un produit jaune dont l'analyse concorde avec celle d'un produit diacétylé. Aucune trace de substance monocétonique n'est décelée. Son spectre infra-rouge montre une vibration nitrile à 2265 cm^{-1} , alors qu'une vibration CO est visible à 1678 cm^{-1} . Il y a donc diacétylation même en présence d'une molécule d'anhydride acétique. Si l'on fait réagir deux fois la quantité équimoléculaire d'anhydride acétique sur le β (phénothiazinyl-10) propionitrile, on observe, comme il fallait s'y attendre, une augmentation du rendement en dicéto- ne sans qu'il soit toujours possible de mettre en évidence la présence d'un composé monocétonique.

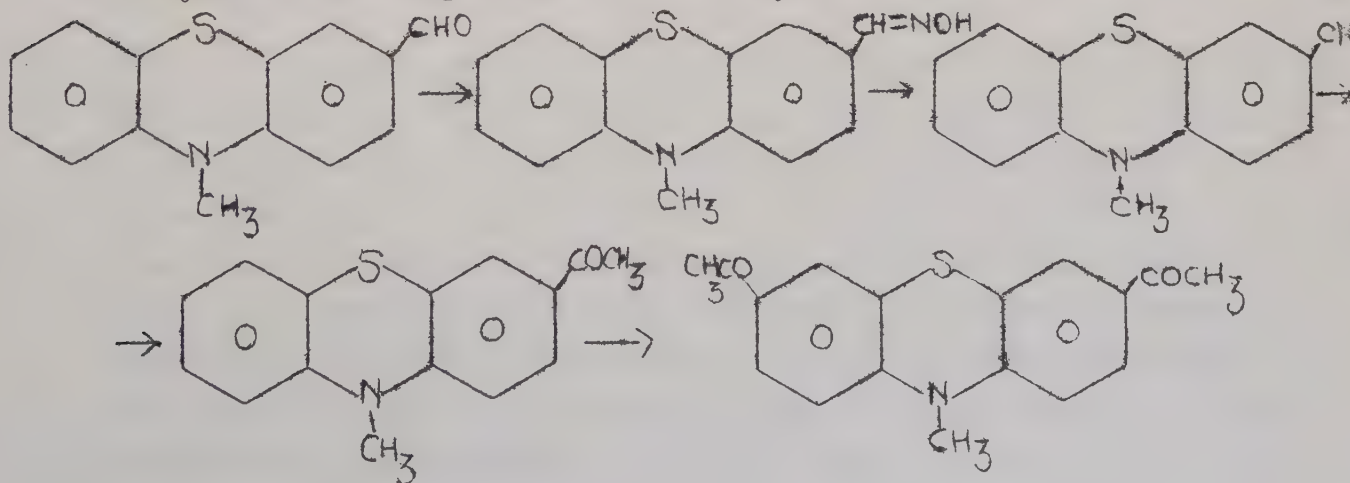
En variant les conditions expérimentales nous avons essayé de voir l'influence du rapport $R = \frac{(\text{Cl}_3\text{Al})}{(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}}$ sur le rendement de la réaction en gardant constant le temps réactionnel, la concentration des solutions, la température avec le rapport molaire $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ /nitrile de départ = 2, on a fait varier le rapport énoncé précédemment de 2 à 4, la valeur 2 de ce rapport correspondant à un rendement théorique de 100 % en supposant que la molécule d'anhydride d'acétique fournit une molécule d'électrophile susceptible d'attaquer le système aromatique ; les résultats rapportés à une molécule-gramme sont rassemblés dans le tableau ci-après :

R	Nitrile de départ récupéré	Nitrile diacétylé formé	Total
4	0,210	0,668	0,878
3	0,186	0,719	0,905
2	0,111	0,789	0,900

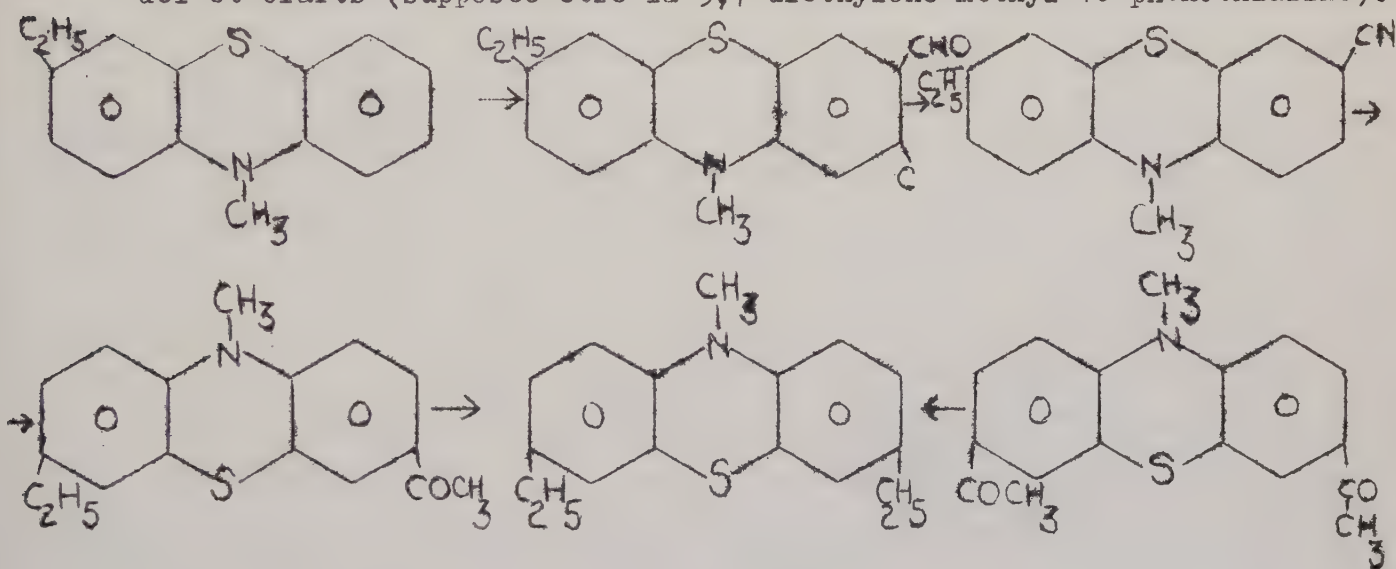
Les conclusions que l'on peut en tirer sont extrêmement nettes : le rendement en dicétone est maximum pour $R = 2$, diminuant légèrement au fur et à mesure que ce rapport augmente. Donc les deux molécules de chlorure d'aluminium ne sont utilisées que pour la formation de l'électrophile. On peut affirmer dans ce cas qu'il n'y a pas de réaction entre le catalyseur et l'alcoyl-10-phénothiazine de départ.

Le problème de l'emplacement de la substitution se posait. Pour le résoudre, il suffisait d'exploiter les résultats obtenus par CASADEVALL (37) dans l'acylation de la N-méthyl-phénothiazine. Il a en effet résolu le problème de la façon suivante :

Dans une première étape il a montré que l'un des deux groupes acétyles se fixe en position 3 de la façon suivante :

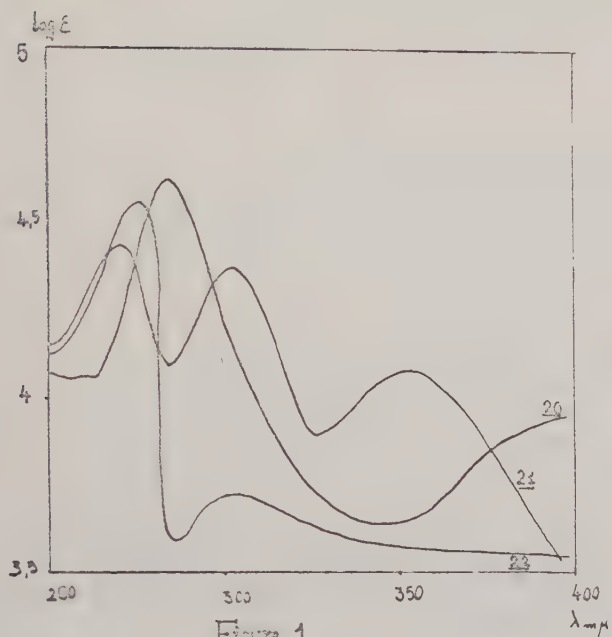


Il entreprit avec succès la synthèse décrite précédemment de l'acétyl-3-méthyl-10-phénothiazine, à partir du méthylal-3-méthyl-10-phénothiazine, puis soumettant ce dérivé acétylé à une réaction de Friesdel et Crafts, il obtient une dicétone absolument identique à celle préparée directement par le même type de réaction à partir de la méthyl-10-phénothiazine. Par conséquent, il est sûr que l'un des groupements acétylesse trouve bien en position 3. Il semblait probable que le deuxième groupement acétylé était en position 7 symétrique. Il restait à le montrer, ce qui fut réalisé par identification de la diéthyl-3,7-méthyl-10 phénothiazine préparée par synthèse directe à la diéthyl-méthyl-10-phénothiazine obtenue par réduction de Wolf-Kishner de la dicétone de Friesdel et Crafts (supposée être la 3,7-diéthylone-méthyl-10-phénothiazine).

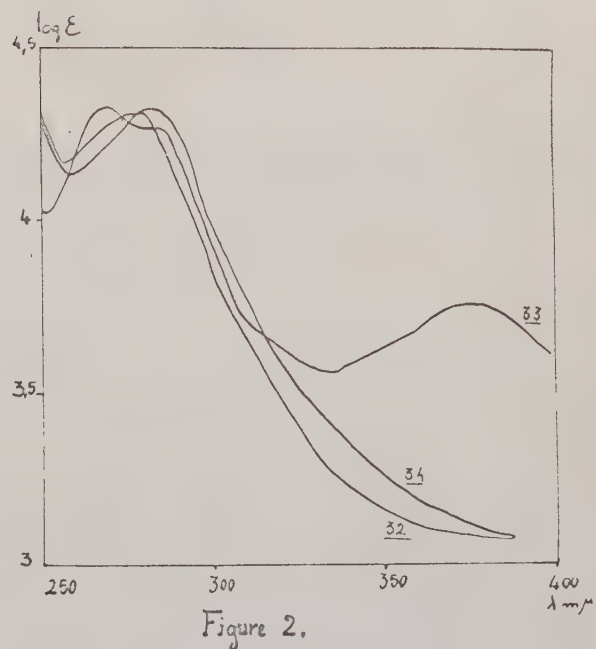


La structure de la diéthyl-3,7-méthyl-10 phénothiazine synthétisée à partir de l'éthyl-3-méthyl-10 phénothiazine était indiscutable, car CASADEVALL avait auparavant montré la spécificité d'attaque sur le carbone nucléaire en para de l'atome d'azote dans la réaction du N-méthylformanilide et d'autre part observé qu'il ne se produisait aucune modification de structure au cours des réactions conduisant de l'oxime à l'aldéhyde, à l'éthylone correspondante ; en effet l'éthylone-3-méthyl-10 phénothiazine obtenue par la même suite de réactions à partir du méthylal-3-méthyl-10 phénothiazine peut être réduite en éthyl-3-méthyl-10 phénothiazine correspondante et elle est identique à l'éthyl-3-méthyl-10 phénothiazine obtenue par N-méthylation de l'éthyl-3-phénothiazine.

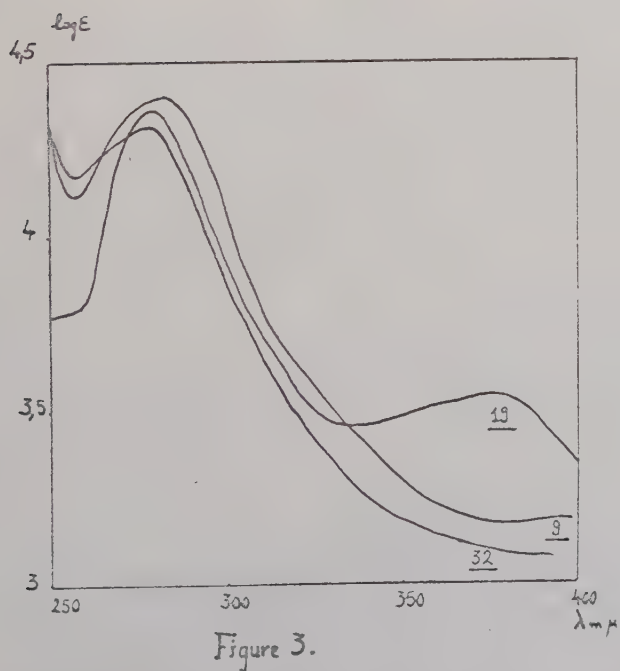
Influence de l'emplacement de la substitution
carbonylée. Di-substitution symétrique et dissymétrique.



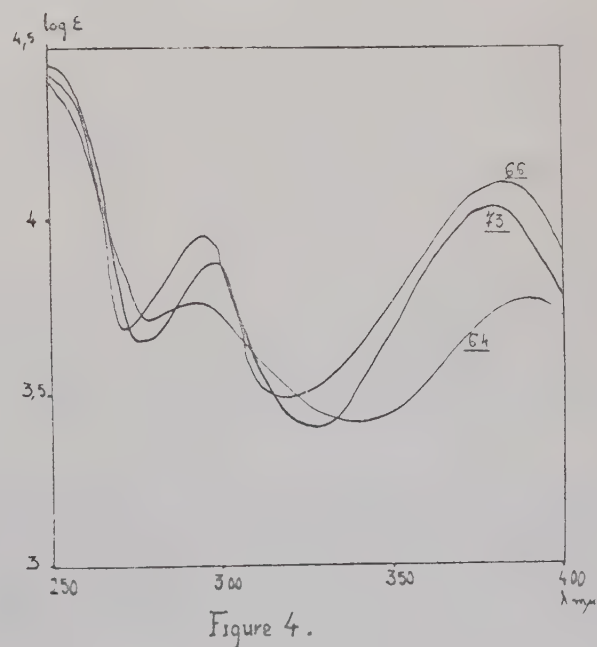
Influence de l'emplacement de la substitution
carbonylée. Monosubstitutions.



Influence de l'emplacement de la substitution
carbonylée. Dérivés synthétisés.



Influence de la double liaison en 1,2 dans
les composés pyridophenothiaziniques.



En conclusion, la réaction de Friedel et Crafts appliquée aux 10-alcoyl-phénothiazines, conduit à des diacyl-3,7-alcoyl-10-phénothiazines. A priori, dans le cas qui nous intéresse nous n'avons donc aucune raison de ne pas admettre avoir synthétisé la diéthylone-3,7- β (phénothiazinyl-10) propionitrile.

La confirmation de la structure de ce produit a été fournie par l'étude de son spectre ultra-violet comparé à ceux obtenus par CASA-DEVALL pour les diacétyl-3,7-N-alcoyl-phénothiazines.

Nous verrons ultérieurement la différence qu'il existe entre les spectres ultra-violetts d'un dérivé monocarbonylé et d'un dérivé dicarbonylé ; dans le cas qui nous occupe actuellement il s'agit d'identifier un composé diacylé possédant une chaîne propionitrile en position 10. La fig. 1 représente les courbes d'absorption ultra-violettes de dérivés suivants :

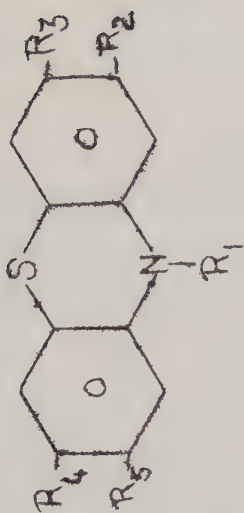
- diacétyl-3,7-méthyl-10 phénothiazine (20)
- diacétyl-2,7-méthyl-10 phénothiazine (21)
- diacétyl-2,8-méthyl-10 phénothiazine (22)

alors que l'on trouvera dans la fig. 3 le spectre ultra-violet du ;
diacétyl- β (phénothiazinyl-10) propionitrile (19)

L'examen de tels spectres montre les différences profondes entre la dicétone symétrique et la dicétone dissymétrique : on trouve quatre maxima extrêmement accusés à 235 m μ , 271, 303 et 354 m μ pour (21), les valeurs des coefficients d'extinction molaire étant sensiblement du même ordre de grandeur que pour les monocétones correspondantes (voir tableau III).

Une des constatations frappantes est la disparition du maxima à 281 m μ ($\log E = 4,61$) avec exaltation du coefficient d'extinction molaire pour le composé (20), ceci étant observé pour le composé (21).

L'existence d'un maximum principal aigu, avec exaltation du coefficient d'extinction molaire caractérise donc les dicétones symétriques telles que (20) et (22) (voir tableau III, fig. 1). En comparant



T A B L E A U III

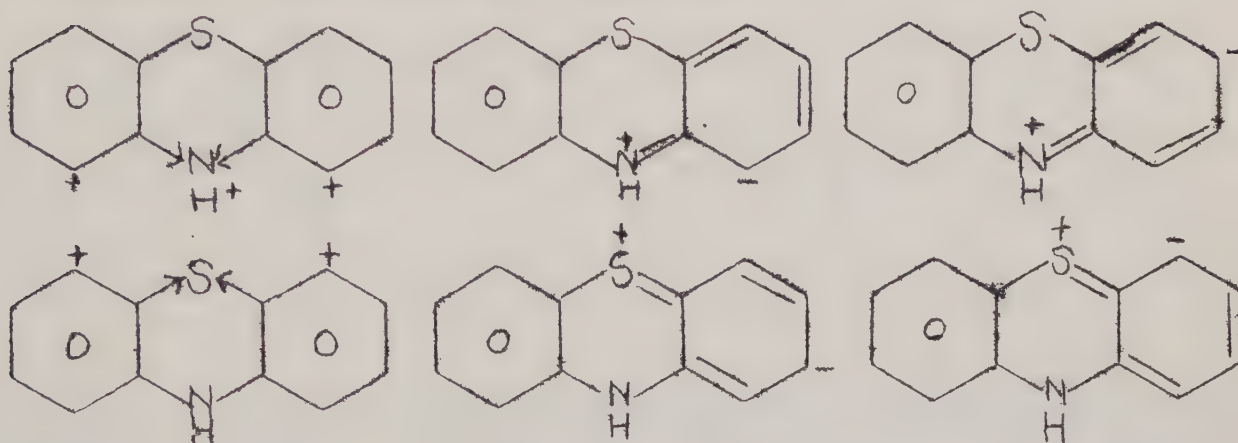
N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
<u>19</u>	(CH ₂) ₂ CN	H	-COCH ₃	-COCH ₃	H			279	4,36	375	3,53
<u>20</u>	-CH ₃	H	-COCH ₃	-COCH ₃	H			281	4,61	395	3,92
<u>21</u>	-CH ₃	-COCH ₃	H	-COCH ₃	H	235	4,28	303	4,36	354	4,07
<u>22</u>	-CH ₃	-COCH ₃	H	H	-COCH ₃			281	4,55	302	3,72

donc les valeurs obtenues pour la diacétyl- β (phénothiazinyl-10) propionitrile à celles données par CASADEVALL et relevées ci-dessus dans le tableau III, on constate que le nitrile diacétylé est manifestement diacylé de façon symétrique.

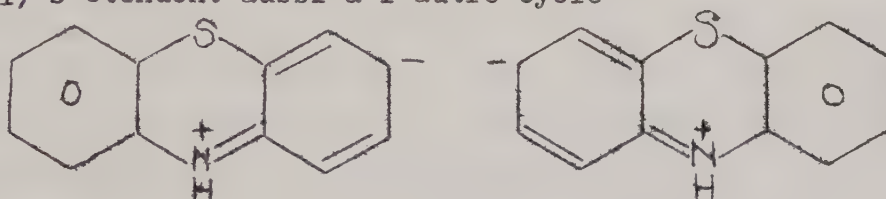
Il reste donc deux possibilités : ce produit (19) peut être diacétylé en 2,8 ou en 3,7 ; mais nous pouvons voir que le maximum plus étalé dans la région 300-400 m μ pour (19) est assez voisin de celui du dérivé diacétylé en 3,7 (20) et relativement éloigné de celui diacétylé en 2,8 (22). Il est donc probable que le produit synthétisé par réaction de Friedel et Crafts, à partir du β (phénothiazinyl-10) propionitrile soit vraisemblablement le diacétyl-3,7- β -(phénothiazinyl-10)propionitrile. Enfin la preuve indiscutable de la constitution de (19) a été apportée indirectement lorsque nous avons cherché à synthétiser l'acide correspondant à ce nitrile ; nous n'avons pu obtenir qu'une dégradation du produit de départ par hydrolyse alcaline avec disparition de la chaîne latérale propionitrile comme, on le constate, nous le verrons plus loin partiellement pour le β (phénothiazinyl-10) propionitrile. (voir chapitre IV). En effet, dans ce dernier cas, il y a environ 20 % de nitrile dégradé en phénothiazine à la fin de la réaction. De même, en refluxant (19) en présence de soude méthanolique on obtient un produit jaunâtre insoluble dans la soude, de point de fusion élevé et différent de celui de la diéthylone 2,8-phénothiazine connue (37) qui cristallise en aiguilles rouges dans l'acide acétique. Il ne peut donc s'agir que de la diéthylone 3,7-phénothiazine ce qui affirme la structure de diacétyl-3,7- β (phénothiazinyl-10) pour (19) synthétisé par réaction de Friedel et Crafts à partir du nitrile (18). Le spectre infra-rouge du diacétyl-3,7-phénothiazine synthétisé ainsi indirectement (23) montre une vibration CO à 1665 cm⁻¹, alors que la vibration NH est visible à 3340 cm⁻¹ preuve que la chaîne propionitrile a disparu dans ce composé.

Il est difficile de donner ici une explication quant à la différence dans le comportement des acyl -10-phénothiazines, soumis à la réaction de Friedel et Crafts par rapport à l'acylation des alcoyl -10-phénothiazines.

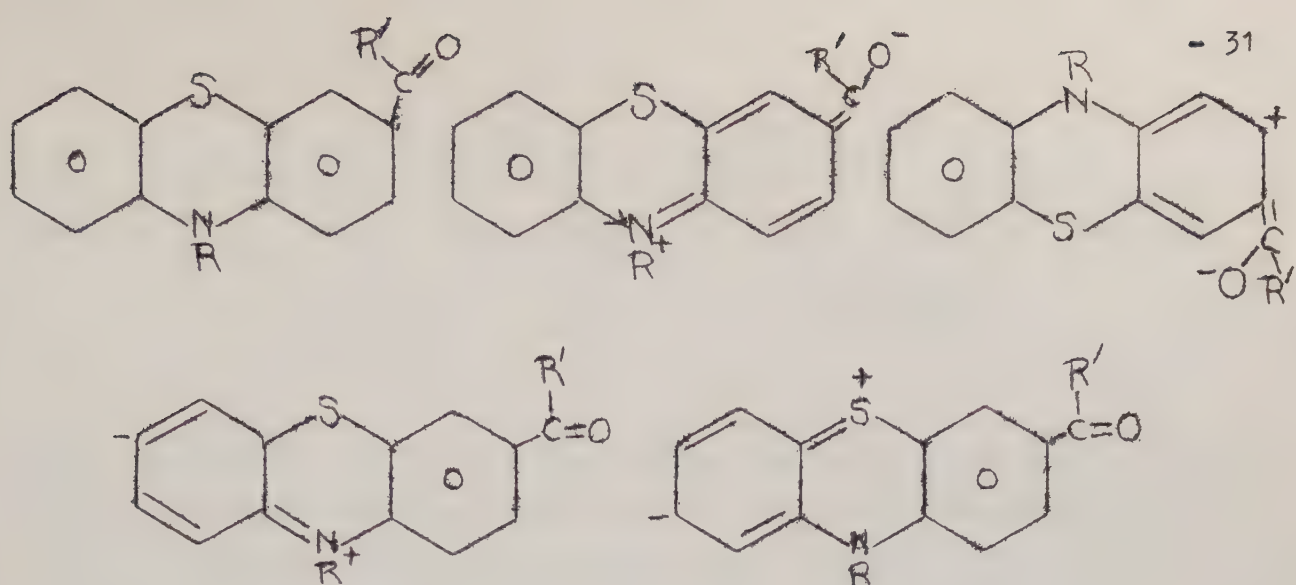
En effet, quand on essaie d'écrire les structures limites de résonance de la phénothiazine, on voit que la conjugaison des atomes d'azote et de soufre peut se faire de différentes manières en faisant intervenir leurs effets (-I) respectifs :



Bien entendu, il est implicitement admis que les effets (+M) et (-I) s'étendent aussi à l'autre cycle

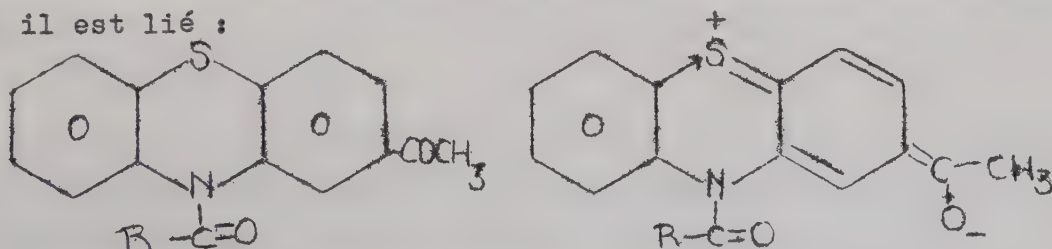


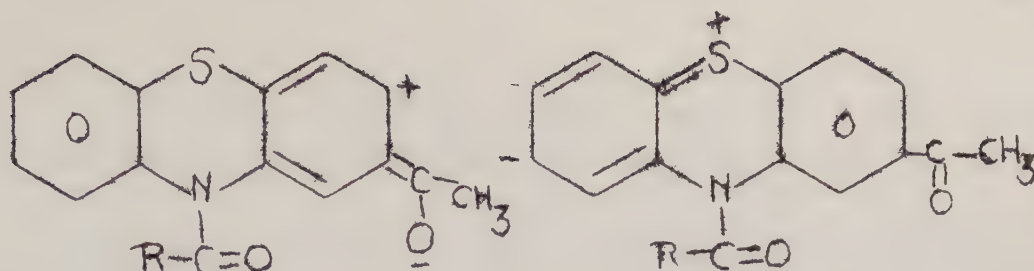
et que par conséquent la répartition des charges dans l'état fondamental de la molécule doit avoir un plan de symétrie contenant les deux hétéro-atomes. On pourrait donc penser qu'au cours de la substitution, les positions symétriques soient attaquées en même temps, conduisant ainsi normalement aux dérivés disubstitués. Mais l'on est amené à admettre que la substitution doit vraisemblablement débiter par une monosubstitution, du fait que la probabilité de trouver au même instant deux molécules électrophiles dans le même état énergétique et situées dans le voisinage des positions symétriques de la molécule intéressée est faible. Dans ce cas, le problème est modifié par l'existence d'une substitution dans l'un des cycles, avant que ne se produise la seconde. Si l'on considère une substitution en position 3 sur une alcoyl-10-phénothiazine, on voit que l'on peut faire intervenir pour cette molécule les structures suivantes :



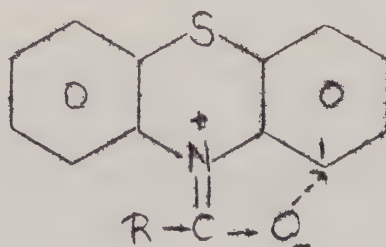
Donc l'introduction d'un substituant manifestant un effet (-M) en position 3 a une influence désactivante sur le cycle auquel il est lié et son action sur l'autre cycle s'effectue non pas par un processus de conjugaison, mais uniquement en accentuant le caractère (-I) de l'atome d'azote. On voit, dès lors, manifestement, que la position 7 symétrique sera le centre le plus attractif pour l'attaque ultérieure de l'électrophile et l'on explique ainsi très bien la disubstitution des alcoyl -10-phénothiazines en 3,7.

Mais un cas particulier se présente avec la réaction de Friedel et Crafts sur les acyl -10-phénothiazines ; il est évident en effet, que l'on peut faire pour la position 2 le même raisonnement que nous venons de faire pour la position 3 de façon à montrer l'influence d'un substituant (-M) sur la position symétrique 8. On voit aussi que la position 8 n'est que légèrement désactivée par l'augmentation de l'effet (-I) de l'atome de soufre et que l'influence désactivante du groupement acétylé en 2 se fait sentir essentiellement sur le noyau auquel il est lié :





par conséquent, ceci ne peut constituer une explication au fait que les acyl -10-phénothiazines, subissent normalement la monosubstitution et ne sont disubstituées qu'en utilisant des conditions assez sévères. Toutefois, en admettant par suite de l'effet (-M) du groupe R-CO lié à l'azote, un caractère partiel de double liaison à la liaison N-C caractère



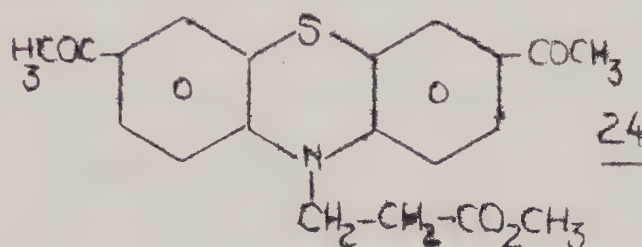
devant s'accroître par suite de la réaction du chlorure d'aluminium, la charge de l'atome d'azote peut se trouver transportée par effet (-M) sur les atomes d'oxygène et d'aluminium. On s'aperçoit que l'atome d'oxygène peut se trouver à une distance de l'atome de carbone en 1 légèrement supérieur à la distance interatomique C-O. On peut donc s'attendre à un effet de champ direct entre ces deux atomes, effet qui aurait pour conséquence de renforcer la charge électronique du carbone en position 2 et donc de rendre les positions 2 et 8 dissymétriques, l'une étant de ce fait plus réactive que l'autre dans la substitution électrophile.

Au total, on voit donc se dégager les règles générales concernant l'acylation par Friedel et Crafts des dérivés de la phénothiazine soumis à la substitution :

a) On aura une mono-substitution en position 2 et une disubstitution en 2,8 en utilisant des conditions expérimentales sévères lorsque l'on soumet une acyl-10-phénothiazine à la réaction de Friedel et Crafts.

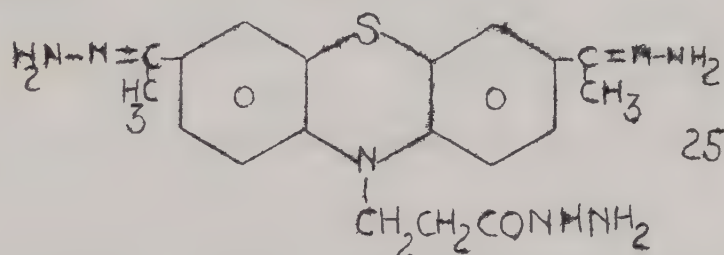
b) On aura une disubstitution en 3,7 pour le même type de réaction en partant d'une alcoyl-10-phénothiazine.

Bien que le passage de la diacétyl-3,7- β (phénothiazinyl-10) propionitrile à l'acide correspondant se soit révélé infructueux, nous avons pu toutefois synthétiser l'ester méthylique analogue (24) :



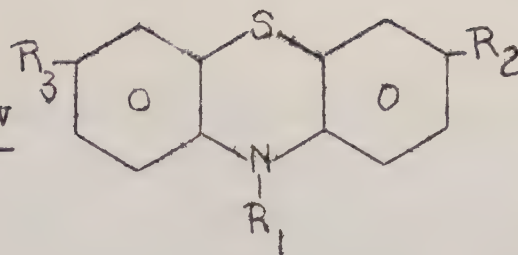
Le spectre infra-rouge de ce produit (24) permet de conclure à la présence d'une fonction ester en une bande large à 1745 cm^{-1} , ainsi qu'à 1120 et 1250 cm^{-1} , les fonctions acétylées symétriques sortant en un pic plus fin à 1680 cm^{-1} .

L'hydrate d'hydrazine réagit sur (24) en se fixant à la fois sur les fonctions carbonylées et ester ; on obtient ainsi (25) avec un rendement d'environ 75 à 80 % suivant les cas :



Le spectre infra-rouge de (25) montre bien la disparition de la fonction ester à 1745 cm^{-1} , de plus on y voit une série de bandes à 1675 et 1640 cm^{-1} attribuables respectivement aux vibrations C=O et N=C ainsi qu'une deuxième série de bandes correspondant aux groupement amines et imines entre 3260 et 3430 cm^{-1} . Les spectres ultra-violet de ces produits sont résumés dans le tableau IV- ci-après :

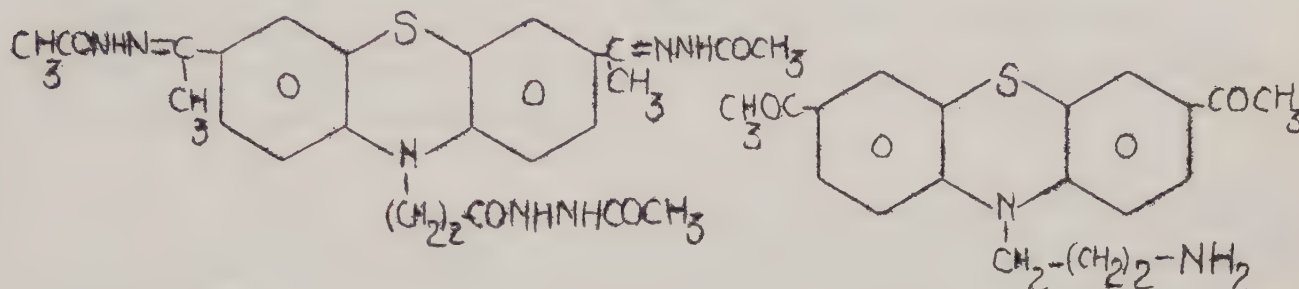
TABLEAU IV



N°	R ₁	R ₂	R ₃	λ_{max} log ϵ	λ_{max} log ϵ	λ_{max} log ϵ	λ_{max} log ϵ
<u>19</u>	(CH ₂) ₂ -CN	COCH ₃	COCH ₃			$\lambda_{\text{mp}} 279$ log ϵ 4,62	$\lambda_{\text{mp}} 375$ log ϵ 3,53
<u>20</u>	CH ₃	COCH ₃	COCH ₃			$\lambda_{\text{mp}} 281$ log ϵ 4,61	$\lambda_{\text{mp}} 395$ log ϵ 3,94
<u>24</u>	(CH ₂) ₂ -CO ₂ CH ₃	COCH ₃	COCH ₃			$\lambda_{\text{mp}} 286$ log ϵ 4,62	$\lambda_{\text{mp}} 389$ log ϵ 3,83
<u>25</u>	(CH ₂) ₂ -CONHNH ₂	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{N}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{N}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\lambda_{\text{mp}} 242$ log ϵ 4,58	$\lambda_{\text{mp}} 263$ log ϵ 4,40	$\lambda_{\text{mp}} 278$ log ϵ 4,42	$\lambda_{\text{mp}} 371$ log ϵ 3,60

Le tableau IV permet d'étendre encore les constatations faites pour les disubstitutions en 3,7 puisque les quatre composés décrits précédemment montrent tous une absorption maxima entre 278-286 m μ avec exaltation importante du coefficient d'extinction molaire, ce qui semble donc caractéristique, non seulement des dérivés diacylés en 3,7 mais d'une façon plus générale des dérivés disubstitués en ces deux positions. Les absorptions observées à 242 et 263 m μ pour le composé (25) doivent être probablement dues aux groupements C=N conjugués avec les noyaux benzéniques.

La présence des groupes aminés dans (25) a été confirmée par l'action de l'anhydride acétique sur ce produit et a permis d'isoler un produit jaune dont le spectre infra-rouge montre encore une vibration C=N à 1640 cm^{-1} , alors que les bandes amides sont présentes à 1670 cm^{-1} , la vibration NH étant visible à 3450 cm^{-1} :



Par ailleurs, afin d'étudier les activités possibles de ces produits diacylés en 3,7 nous avons également entrepris les réductions du nitrile (19) par l'hydrure d'aluminium-lithium dans le tétrahydrofurane et par l'oxyde de platine dans l'acide acétique.

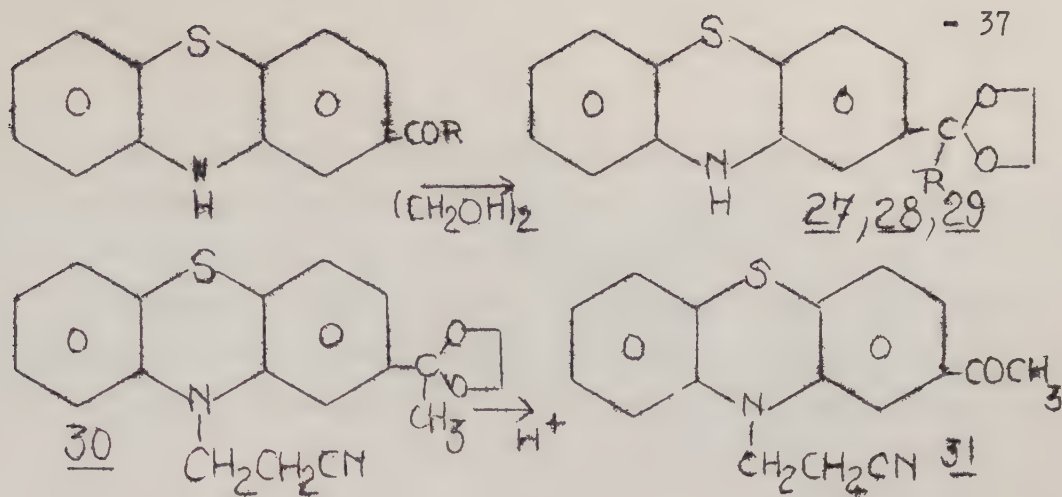
Dans le premier cas on obtient une huile rouge qui ne cristallise pas et dont on n'a pu faire de dérivé caractéristique : le spectre infra-rouge dans le tétra-chlorure de carbone montre que les groupements acétylés ont disparu et ont vraisemblablement été réduits en alcools dont les vibrations correspondantes doivent être présentes dans le groupe de bandes larges observées entre 3400 et 3600 cm^{-1} ; la vibration amine est probablement située dans ces bandes car le groupement nitrile n'est plus visible dans le spectre de ce produit.

La réduction en présence d'oxyde de platine dans l'acide acétique s'est avérée plus intéressante et a conduit après purification à isoler un produit jaune orange, fluorescent en solution acétonique et dont le spectre infra-rouge montre la persistance des bandes dues au carbonyle à 1680 cm^{-1} ainsi que la disparition de la bande nitrile à 2265 cm^{-1} . Il apparaît également des bandes correspondant à la fonction amine à 3450 cm^{-1} . Ce produit donne un chlorhydrate rouge soluble dans l'eau ce qui permet d'envisager l'étude de l'activité de ce produit.

DERIVES MONO-ACETYLES

Ayant précédemment préparé une série de dérivés acylés disubstitués par des groupements acétyls, il semblait intéressant de préparer des dérivés mono-substitués sur les cycles aromatiques, possédant une chaîne propionitrile liée à l'azote hétérocyclique et susceptibles de conduire, par la suite, par des réductions appropriées, à des produits possédant une certaine activité.

Aussi, avons-nous, en premier lieu, pensé à la β -cyano-éthyl-lation directe de l'acétyl-2-phénothiazine (9) en refluxant ce produit dans l'acrylonitrile en présence de triton B comme catalyseur. Au premier abord rien n'interdisait de penser à la possibilité de réussite de cette réaction puisque, nous l'avons vu précédemment la phénothiazine elle-même se cyanoéthyle très facilement en donnant avec un bon rendement le nitrile attendu, (18). Mais après plusieurs essais et purifications diverses (décoloration par le charbon actif, filtration sur alumine, cristallisation fractionnée) nous avons toujours récupéré (9) inchangé, en totalité, sans trouver la moindre trace de produit cyano-éthylé, l'acrylonitrile se polymérisant partiellement à chaque essai; ce dernier fait pouvant être palié par addition de dioxane au sein du mélange réactionnel. Nous avons alors pensé que l'effet (-M) du carbonyle de la fonction acétylée en position 2 pouvait avoir une influence désactivante sur l'atome d'azote hétérocyclique, ne permettant pas à ce dernier de manifester son doublet libre lors de l'attaque de l'acrylonitrile. Afin de vérifier cette hypothèse, il suffisait d'empêcher cet effet (-M) du CO de se manifester et nous avons réalisé dans ce but le blocage de la fonction carbonylée en position 2 en synthétisant l'éthylène cétal correspondant par action de l'éthylène glycol en solution benzénique et en présence d'acide para-toluène sulfonique comme catalyseur. On prépare de la même façon les cétales correspondants aux propionyl-2-phénothiazine et benzoyl-2-phénothiazine. Les spectres infrarouges de ces produits montrent la présence de bandes cétales entre 1040 et 1200 cm^{-1} (voir partie expérimentale) correspondant aux absorptions (C-O-C-O) des différents cétales alors que les vibrations NH sont visibles entre 3430 et 3450 cm^{-1} .



(27) $\text{R} = \text{CH}_3$

(28) $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$

(29) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$

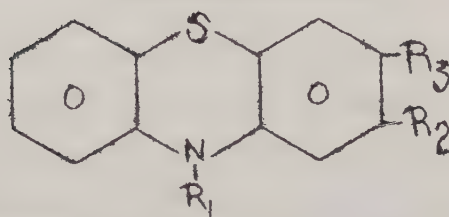
Il restait à tenter la cyano-éthylation de l'un de ces produits pour vérifier notre hypothèse quant à la désactivation de l'atome d'azote phénothiazinique par le carbonyl des fonctions acylées en position 2, et effectivement nous avons pu cyanoétyler (27) par l'acrylonitrile et le triton B en cétal de l'acétyl-2- β (phénothiazinyl-10) propionitrile, avec un rendement voisin de 70 %.

Le spectre infra-rouge de ce produit montre bien la présence de la fonction nitrile à 2240 cm^{-1} , et la disparition de la vibration NH à 3350 cm^{-1} , preuve que la substitution s'est bien opérée sur l'azote en position 10. Les bandes cétales sont conservées entre 1040 et 1200 cm^{-1} . Notre hypothèse de désactivation de la position 10 par le carbonyl en position 2 se trouve donc confirmée et il ne suffit plus qu'à traiter ce cétal (30) par l'acide chlorhydrique en milieu acétonique pour obtenir l'acétyl-2- β (phénothiazinyl-10) propionitrile (31) désiré, impossible à préparer directement par cyanoéthylation de l'acétyl-2-phénothiazine (2).

Ce produit (32) est obtenu avec un excellent rendement ; c'est un produit jaune fluorescent dans l'acétone et dont le spectre infra-rouge montre une absorption à 1680 cm^{-1} due à la vibration CO, la vibration CN étant visible à 2260 cm^{-1} .

Une confirmation supplémentaire de la structure de ce produit (32) est apportée par son spectre ultra-violet qui est comparé dans la fig. 2 aux courbes ultra-violettes des acétyl-2-méthyl-10-phénothiazine (34) et acétyl-3-méthyl-10-phénothiazine (33) ; les valeurs des maxima observées pour ces produits ainsi que celles obtenues pour l'acétyl-2-phénothiazine (9) sont données dans le tableau V ci-dessous :

T A B L E A U V



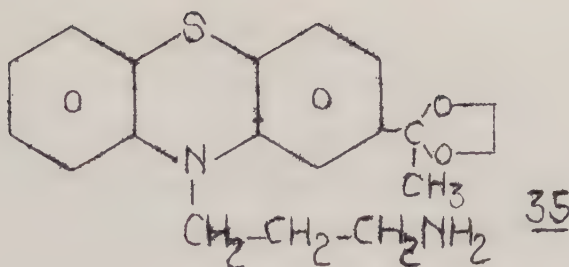
N°	R ₁	R ₂	R ₃	$\lambda_{\max}$ log ϵ	$\lambda_{\max}$ log ϵ	$\lambda_{\max}$ log ϵ	$\lambda_{\max}$ log ϵ
<u>33</u>	CH ₃	H	COCH ₃	λ_{mp} 235 log ϵ 4,24	λ_{mp} 269 log ϵ 4,33	(λ_{mp} 285) log ϵ 4,15	λ_{mp} 374 log ϵ 3,74
<u>34</u>	CH ₃	COCH ₃	H	λ_{mp} 244 log ϵ 4,37		λ_{mp} 282 log ϵ 4,33	
<u>32</u>	(CH ₂) ₂ CN	COCH ₃	H	λ_{mp} 244 log ϵ 4,42		λ_{mp} 281 log ϵ 4,31	
<u>9</u>	H	COCH ₃	H	λ_{mp} 245 log ϵ 4,38		λ_{mp} 283 log ϵ 4,40	λ_{mp} 406 log ϵ 3,18

On observe en effet pour (32) un maximum à 244 m μ ($\log \epsilon = 4,42$) et une absorption à 281 m μ ($\log \epsilon = 4,31$) alors que les absorptions données par CASADEVALL (37) pour les produits (33 et 34) sont notées dans le tableau ci-dessus : il est très net que la cétone (32) est acétylée en position 2 et alcoylée en position 10 puisque le maximum observé à 406 m μ pour (9) non alcoylé en position 10 est absent dans le spectre de (32). La différence entre une acétylation en position 2 et en position 3 se traduisant par l'apparition de deux maxima supplémentaires à 269 m μ et 374 m μ pour la 3-acétylation, maxima non observés dans le spectre de (32), prouve de l'acétylation de ce produit en position 2.

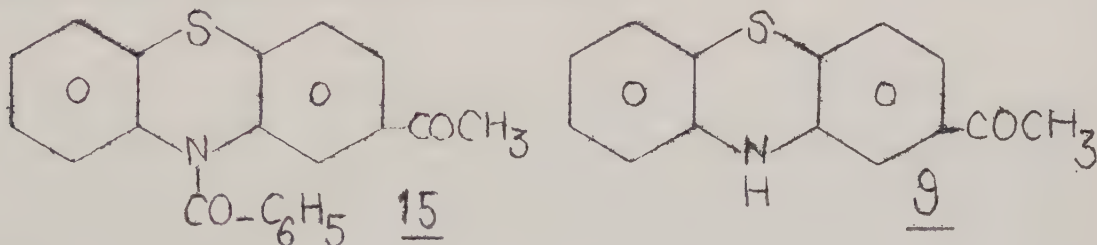
Il restait à réduire les dérivés (30) ou (32) pour espérer obtenir un produit actif présentant quelque intérêt ; l'hydrogénation menée en présence de nickel Raney sous une pression de 50 atmosphères en milieu alcoolique ne permit de récupérer que le produit de départ inchangé.

Nous avons alors essayé une réduction par l'hydrure d'aluminium lithium dans le tétrahydrofurane et l'on a recueilli, après purification, une huile jaune, dont le spectre infra-rouge dans le tétrachlorure de carbone montre l'existence de bandes cétales inchangées, et la disparition de la bande nitrile. Deux bandes amines primaires à 3340 et 3430 cm^{-1} sont apparentes dans ce même spectre. La réduction a donc dû bien s'opérer, mais aucun sel ni dérivé caractéristique (maléate, picrate, chlorhydrate) n'ont pu être obtenus à partir de cette huile.

En essai de caractérisation par passage à un benzamide au moyen du chlorure de benzoyle n'a pas donné le résultat attendu à partir de (35)



On a isolé deux produits de cette tentative après chromatographie sur alumine Woelm d'activité 1.



L'acétyl-2-benzoyl-10 phénothiazine (15) et l'acétyl-2-phénothiazine (9) identifiées par comparaison avec des échantillons connus, ainsi que par leurs spectres infra-rouges précédemment décrits.

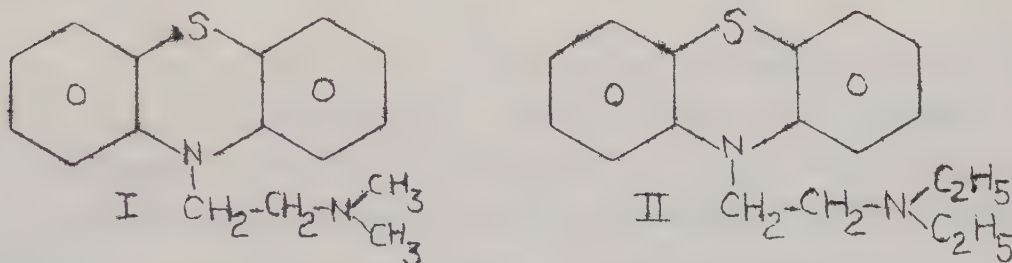
Il était donc évident que la chaîne latérale en position 10, était manifestement fragile et cette hypothèse fut confirmée quand nous essayâmes de synthétiser l'acide correspondant par les méthodes classiques d'hydrolyse, à partir de (30 et 32) au moyen du mélange méthanol-soude ou par une solution d'acide chlorhydrique-acide acétique concentrés. Après chaque tentative, nous avons retrouvé l'acétyl-2-phénothiazine (9) avec un bon rendement par dégradation de la chaîne latérale propionitrile. Ainsi, la présence d'un groupement carbonyle en position 2 accentuait la fragilité de la chaîne latérale propionitrile en position 10, puisque d'autres auteurs (58) ont pu passer aux acides propioniques correspondants à des dérivés substitués avec des groupements chlore, trifluorométhyle et méthoxy. Or, la possibilité d'obtention de substances actives était liée à celle de synthétiser des composés possédant une chaîne latérale voisine de la chaîne amino-propyle classique que l'on trouve dans les principaux dérivés connus de la phénothiazine et que nous avons précédemment cités.

De plus, nous étions intéressés par la cyclisation en position 1 du cycle phénothiazinique, par l'intermédiaire de la chaîne latérale du type acide propionique fixée en position 10 ; il était dès lors évident que l'impossibilité de préparer l'acide acétyl-2-**P** (phénothiazinyl-10) propionique, nous interdisait tout développement à partir d'un composé de ce type.

C H A P I T R E I I I

CYANOMETHYLATIONS ET TENTATIVES DE CYCLISATIONS DE L'ACIDE (PHENOTHIAZINYL-10-)ACETIQUE

Dans un deuxième temps, nous avons essayé de synthétiser de nouveaux produits capables de servir de moyens d'approche à des substances possédant des activités pharmacologiques connues, liées à une chaîne latérale du type dialcoyl amino éthyle comme on en rencontre dans la phénéthazine (I) ou dans la diéthazine (II)



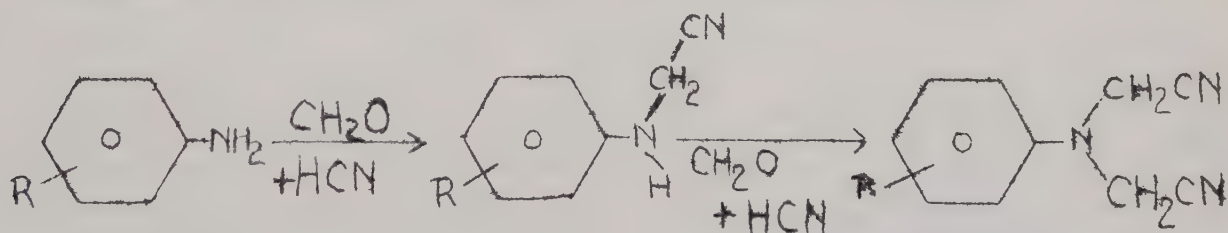
Ayant précédemment étudié la cyanoéthylation en position 10, que nous reverrons d'ailleurs dans le chapitre IV, il semblait logique d'introduire un groupement cyanométhylé en cette position, afin d'avoir ainsi une chaîne latérale apte à fournir par la suite, en utilisant une réduction appropriée, des dérivés proches des composés (I) ou (II), précédemment décrits ; mais déjà par elle-même cette réaction, si elle s'avérait possible, se révélait comme intéressante, dans la mesure où les dérivés N-cyanométhylés de la phénéthazine sont encore inconnus.

Le seul travail de la littérature pouvant être en relation avec la préparation de ce type de composé est celui de E. CASADEVALL (59)

qui étudie les conditions expérimentales de synthèse de l'acide (phénothiazinyl-10)-acétique par condensation directe du bromacétate d'éthyle sur la phénothiazine en variant le solvant utilisé et le catalyseur :

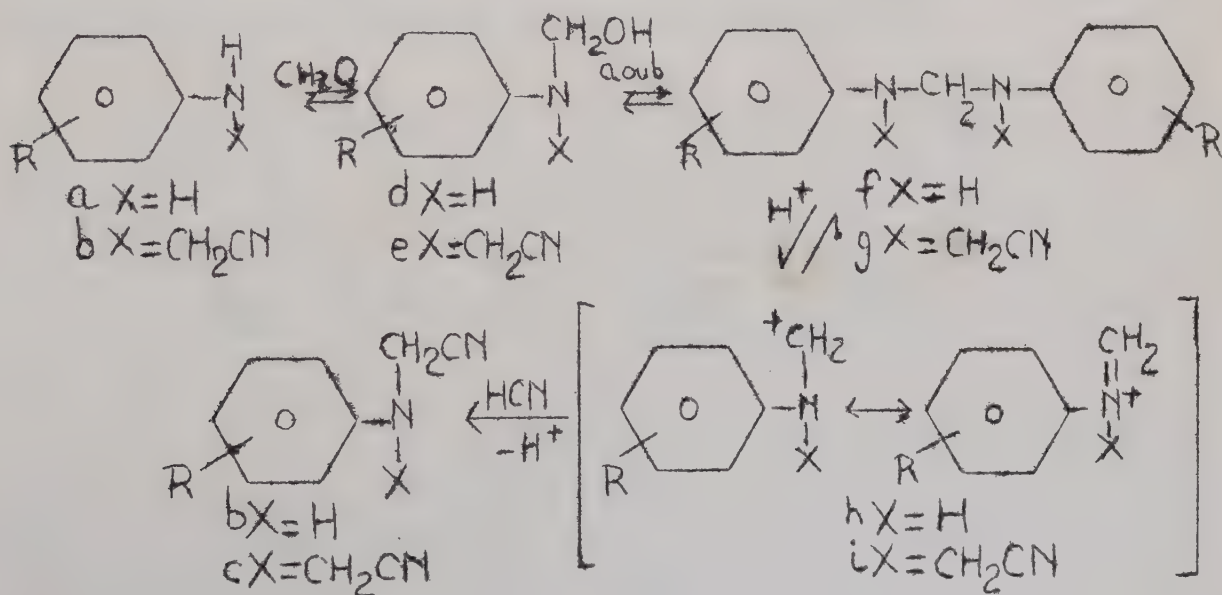
Le meilleur rendement obtenu en ester éthylique de cet acide, fut de 18,5% en utilisant le xylène comme solvant et le phényllithium comme catalyseur. L'acide obtenu par hydrolyse est décrit par E. CASADEVALL comme ayant un point de fusion de 210° (par projection). Il se décarboxyle facilement par chauffage en donnant la méthyl-10-phénothiazine de point de fusion 99° , ce qui fixe la position du groupement carboxylé en 10. Par ailleurs la littérature mentionnant rarement cet acide, probablement à cause du faible rendement de la réaction précédente, il apparaissait dès lors un double intérêt évident à la cyanométhylation de la phénothiazine : préparer des produits nouveaux et, si possible, obtenir l'acide acétique en position 10 avec un meilleur rendement.

C'est alors que nous avons eu connaissance d'un article traitant de la cyanométhylation d'amines faiblement basiques. Dans cet article DIMROTH et AURICH (60) envisagent la cyanométhylation d'amines N-cyanométhylées et N,N-bis cyanométhylées faiblement basiques, suivant le schéma



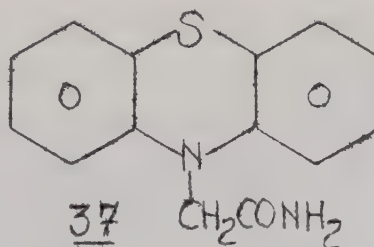
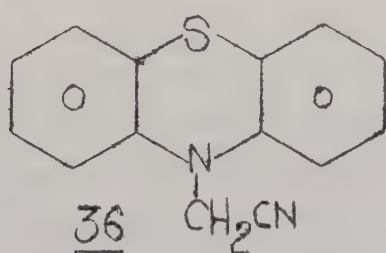
Ce type de réaction a lieu en utilisant la paraformaldéhyde et le cyanure de potassium dans l'acide acétique et nécessite une augmentation importante de l'acidité du milieu réactionnel, par addition de chlorure de zinc anhydre, d'acide sulfurique ou de fluorure de bore dans l'acide acétique. Le meilleur rendement est obtenu en utilisant le chlorure de zinc anhydre qui forme avec l'acide acétique un complexe acide du type $(\text{CH}_3\text{CO}_2 - \text{ZnCl}_2)^-\text{H}^+$. La quantité du chlorure de zinc

introduite influence le cours de la réaction : peu de chlorure de zinc conduit au composé monocyanométhylé, tandis qu'une plus grande quantité fournit immédiatement le composé bis-cyanométhylé. Avec un tel type de réaction, il peut paraître paradoxal que la cyanométhylation d'amines faiblement basiques nécessite un milieu si fortement acide, car les réactivités de l'amine et de l'acide cyanhydrique devraient être entravées en milieu acide. Toutefois la cyanométhylation envisagée ici n'est autre qu'une réaction de Mannich, l'atome d'hydrogène activé étant celui de l'acide cyanhydrique et elle procède vraisemblablement par ions carbonium-immonium (h,i), mécanisme ne pouvant exister qu'en milieu acide et dès lors l'influence du milieu sur la formation des étapes intermédiaires (d,f) ou (e,g) que l'on peut envisager pour ce type de réaction, est alors compréhensible. De plus, comme on sait par des mesures de basicité des cyanométhylamines et bis-cyanométhylamines, les groupes cyanométhylés exercent un fort effet inductif attracteur. Il en résulte que la stabilisation par mésomérie du cation (i) est considérablement plus faible que celle du cation (h) et le milieu réactionnel doit être plus fortement acide pour la formation de (i) à partir de (e) ou (g) que pour celle de (h) à partir de (d) ou (f). De la même manière, les substituants attracteurs d'électrons sur le cycle aromatique vont diminuer la stabilisation de la mésomérie des cations (h) et (i) et rendent nécessaire pour une cyanométhylation simple ou double des conditions de réaction plus fortement acides.



C'est ce que l'on constate également avec la phénothiazine ou bien que le problème de la synthèse de composé bis-cyanométhylé ne se posant pas on observe toutefois que la réaction menée en absence de chlorure de zinc ne fournit aucun résultat probant, alors qu'une augmentation d'acidité du milieu par l'introduction de chlorure de zinc donne bien le composé monocyanoéthylé attendu.

Nous nous sommes donc placés dans les conditions optima signalées par DIMROTH et AURICH (60) en utilisant un excès important de chlorure de zinc. De plus, il est nécessaire dans le cas des composés phénothiaziniques d'utiliser un acide acétique contenant le moins d'eau possible. Toutefois, même en distillant l'acide cristallisable sur anhydride acétique, nous avons fréquemment retiré deux produits différents de la réaction après chromatographie du résidu réactionnel sur alumine Woelm : un nitrile et un amide (voir partie expérimentale). En l'absence de chlorure de zinc, la réaction ne se fait pas comme nous l'avons déjà signalé, mais à côté du catalyseur interviennent également la température et la durée de la réaction : c'est ainsi qu'en utilisant les mêmes concentrations des réactifs mais en faisant varier la température et la durée, du chauffage on obtient des rendements variables. L'étude des conditions expérimentales montre que c'est en opérant à 70° durant 24 heures que l'on obtient le meilleur rendement en nitrile alors qu'une élévation de la température à 100° favorise la formation de l'amide correspondant (voir partie expérimentale).



Toujours est-il, que la réaction avec la phénothiazine menée à 70° durant 24 heures dans l'acide acétique glacial en présence d'un excès de chlorure de zinc, fournit deux produits (36) et (37) avec un rendement global de 93%, ce qui est très appréciable dans la mesure où les deux produits peuvent être hydrolysés en même temps pour fournir le même acide phénothiazinyl-10-acétique, comme nous le verrons plus loin.

Les spectres infra-rouges de ces produits montrent pour (36) une vibration CN faible à 2230 cm^{-1} , alors que l'absorption due à la vibration NH du cycle phénothiazinique a disparu, ~~preuve~~ que le groupement cyano-éthylé s'est bien fixé sur l'azote et pour (37) une vibration CO à 1645 cm^{-1} , alors que là encore, la vibration due au NH a disparu. Par contre sont apparues, dans le spectre de ce dernier produit deux bandes NH_2 à 3250 et 3400 cm^{-1} .

De plus, alors que l'on observe dans le spectre de résonance magnétique nucléaire de la phénothiazine dans le diméthyl sulfoxyde un singulet à $\tau = 1,43$, ce signal est absent dans les spectres de (36) et (37) enregistrés dans le deutérochloroforme, ce qui prouve que les chaînes fixées sont bien sur l'azote hétérocyclique. La différence de solvants utilisés provient de la non-solubilité de la phénothiazine dans le chloroforme, ce qui est à l'origine de très peu d'étude des composés de cette série par résonance magnétique nucléaire.

Nous avons, de la même manière, pu préparer une série de produits en variant le dérivé phénothiazinique de départ par des substitutions en position 2 de manière à montrer que cette réaction nouvelle pouvait être appliquée d'une façon générale à cette série. Nous tenons à remercier ici MM. RATOUIS et SCHMITT qui nous ont fourni aimablement quelques produits de départ intéressants.

C'est ainsi que des dérivés tels que les 2-chloro-(38), 2-méthoxy (39), 2-trifluoro-(40)-méthyl-, 2-cyclopropyl-cétone (41) et 2-acetyl-(9)-phénothiazines se sont bien prêtés à la cyanométhylation. Toutefois, alors que les composés (38), (9), (41) ainsi que la

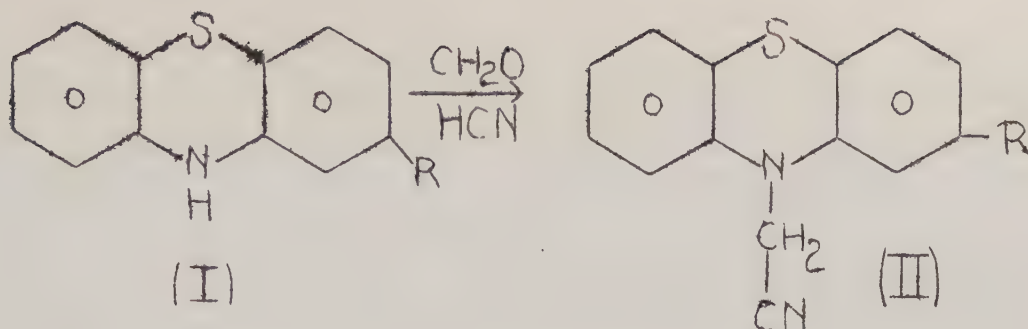
phénothiazine permettent d'obtenir un nitrile et un amide, les composés (39) et (40) ne fournissent que le nitrile correspondant (voir partie expérimentale).

Si l'on désire la séparation du nitrile de l'amide après chaque réaction, il est nécessaire d'effectuer une chromatographie sur colonne d'alumine Woelm d'activité I qui permet également la séparation de l'amide ou du nitrile du produit de départ. Dans le premier cas, la séparation est relativement facile, les polarités du nitrile et de l'amide étant très différentes et permettant des purifications efficaces des deux produits synthétisés ; dans le deuxième cas, par contre, les polarités très voisines du nitrile et du produit de départ rendent difficiles les séparations de ces deux produits et nécessitent fréquemment des recristallisations ultérieures.

Les spectres infra-rouges des nitriles obtenus donnent des bandes correspondant aux vibrations CN entre 2240 et 2260 cm^{-1} suivant les produits synthétisés, les vibrations NH des produits de départ situées entre 3350 et 3400 cm^{-1} ayant disparu.

Les amides obtenus à partir de la phénothiazine et des produits (38), (9) et (41) ont des spectres infra-rouges indiquant des bandes CO amides entre 1610 et 1670 cm^{-1} , alors que les vibrations dues à la présence des groupements NH_2 sont situées entre 3180 et 3470 cm^{-1} .

Les spectres R.M.N. des nitriles (42), (43) et (36) ont été pris dans le deutérochloroforme, l'étude des autres composés synthétisés s'avérant impossible du fait de l'insolubilité de ces produits dans les solvants habituellement utilisés. Ces spectres donnent pour les méthyles de la chaîne latérale acéto-nitrile les valeurs $\tau = 5,43$ pour (36), $\tau = 5,44$ pour (42) et $\tau = 5,33$ pour (43). Aucun signal correspondant à un NH libre n'a été observé dans les spectres de ces composés confirmant ainsi la N-cyanométhylation. Dans le cas de (43), le signal du méthyle se traduit par un singulet $\tau = 7,42$



(I) R = H

R = Cl (38)

R = OCH₃ (39)

R = CF₃ (40)

R = COCH₃ (9)

R = CO - $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ (41)

(II) R = H (36)

R = Cl (42)

R = OCH₃ (46)

R = CF₃ (47)

R = COCH₃ (43)

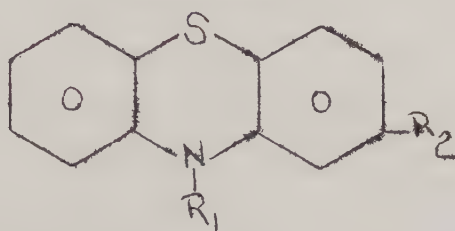
R = CO - $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ (48)

L'amide (44) isolé en même temps que le nitrile (43) donne un spectre R.M.N. dans le deutérochloroforme montrant la présence de deux protons méthyléniques à $\tau = 5,45$, de trois protons méthyles à $\tau = 7,45$, les deux protons correspondant au groupement amide semblent sortir en deux signaux distincts à $\tau = 3,65$ et $\tau = 4,17$, indiquant ainsi une différence entre les deux protons du groupement aminé, ceci étant probablement dû à un caractère partiel de double liaison de la liaison C-N.



Par ailleurs, les valeurs de T trouvées pour les protons méthyléniques indiquent un déblindage important de ces atomes par l'intermédiaire des groupements nitriles attracteurs d'électrons. Les spectres ultra-violetes de ces différents produits ont permis une étude plus complète de la substitution de l'azote en 10 par des groupements cyanométhylés et acetamides. Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

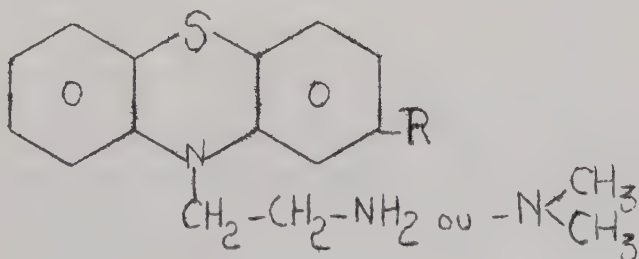
TABLEAU VI



N°	R ₁	R ₂	$\lambda_{\max}$ log ϵ	$\lambda_{\max}$ log ϵ	$\lambda_{\max}$ log ϵ	$\lambda_{\max}$ log ϵ
	H	H	255 4,59		320 3,65	
<u>36</u>	CH ₂ - CN	H	252 4,31		304 3,32	
<u>37</u>	CH ₂ CO-NH ₂	H	254 4,58		310 3,62	
<u>2</u>	H	COCH ₃	245 4,38	283 4,40		406 3,18
<u>43</u>	CH ₂ -CN	COCH ₃	243 4,47	262 4,29	278 4,32	370 3,51
<u>44</u>	CH ₂ CONH ₂	COCH ₃	244 4,38		284 4,33	381 3,33
<u>38</u>	H	Cl	258 4,67		325 3,66	
<u>42</u>	CH ₂ CN	Cl	255 4,66		310 3,65	
<u>45</u>	CH ₂ CONH ₂	Cl	258 4,55		316 3,72	
<u>39</u>	H	OCH ₃	255 4,51		321 3,61	
<u>46</u>	CH ₂ CN	OCH ₃	253 4,38		306 3,60	
<u>40</u>	H	CF ₃	256 4,61		328 3,63	
<u>47</u>	CH ₂ CN	CF ₃	256 4,57		313 3,56	
<u>41</u>	H	CO-CH	244 3,92	261 3,98		405 3,16
<u>48</u>	CH ₂ CN	CO-CH	243 4,47	262 4,27	278 4,30	370 3,50
<u>49</u>	CH ₂ CONH ₂	CO-CH	248 4,27		289 4,31	390 3,09

Les maxima fondamentaux de la phénothiazine sont dans l'ensemble respectés, sauf dans le cas déjà signalé de dérivés acylés en position 2 tels que (9) et (41). Le passage du composé non substitué sur l'azote au composé possédant le groupement nitrile se traduit toujours par un déplacement de l'absorption vers les plus faibles longueurs d'ondes d'environ 15 m μ avec diminution du coefficient d'extinction molaire plus ou moins importante suivant les cas pour le deuxième maxima fondamental, alors que du nitrile à l'amide on observe un déplacement en sens inverse d'environ 6 m μ vers les plus fortes longueurs d'ondes avec en général augmentation du coefficient d'extinction molaire pour ce deuxième maxima fondamental. Le même effet est observé pour les premiers maxima quant à la longueur d'onde qui est encore déplacée vers les plus fortes valeurs de 0 à 3 m μ , le coefficient d'extinction molaire restant toutefois assez variable par passage du dérivé non substitué au nitrile, alors que comme précédemment les longueurs d'ondes sont déplacées à nouveau vers les plus grandes valeurs de 1 à 5 m μ quand on substitue l'amide au nitrile. Il y a donc un déplacement global du spectre dans les deux cas, qui n'affecte pas de la même façon les deux maxima fondamentaux, le deuxième maxima subissant des variations plus importantes ; c'est ce même deuxième maxima que nous avons vu disparaître par passage de la phénothiazine au dérivé N-acylé (voir tableau II).

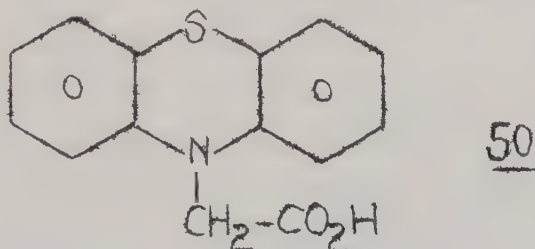
Tous ces dérivés cyano-méthylés nouveaux sont donc susceptibles de jouer le rôle d'intermédiaire dans la synthèse de produits pharmaceutiques variés du type :



où R représente des substituants en position 2 que nous avons utilisés précédemment.

Il est certain que d'autres substituants en position 2 ou peut être même en d'autres endroits des cycles benzéniques permettraient sûrement de préparer toute une série encore plus importante de produits cyano-méthylés sur l'azote ou comportant un groupe acétamide en position 10 ; ceci conférant encore un plus grand intérêt à ce type de réaction. Le seul inconvénient que nous avons pu observer en dehors, bien sûr, du fait de l'obtention de mélanges de nitriles et d'amides est la facilité de complexion de produits du type -méthoxy-2-phénothiazine avec le chlorure de zinc, probablement par l'intermédiaire de l'atome d'oxygène du groupement méthoxy, entraînant une diminution importante du rendement ainsi que des purifications difficiles.

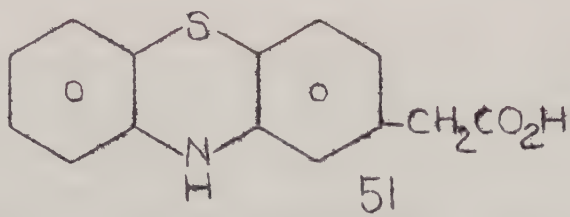
Il était intéressant, ensuite, de voir si l'on possédait avec ces produits, nitrile et amide, une possibilité d'amélioration du rendement en acide (phénothiazinyl-10) acétique qui, comme nous l'avons vu est très difficilement abordable par condensation directe du bromacétate d'éthyle, sur la phénothiazine.



Dans ce but, les hydrolyses basiques de (36) et de (37) ont été menées séparément ou en seul temps en milieu méthanolique et ont fourni respectivement 83% d'acide en partant du nitrile (36) et 90% du même acide en partant de l'amide (37). Une hydrolyse menée globalement sur un mélange brut de nitrile et d'amide non chromatographié a fourni un rendement de 85% en acide (phénothiazinyl) 10-acétique ce qui correspond à un rendement global d'environ 84% à partir de la phénothiazine mise en réaction et conduisant à cet acide en deux étapes.

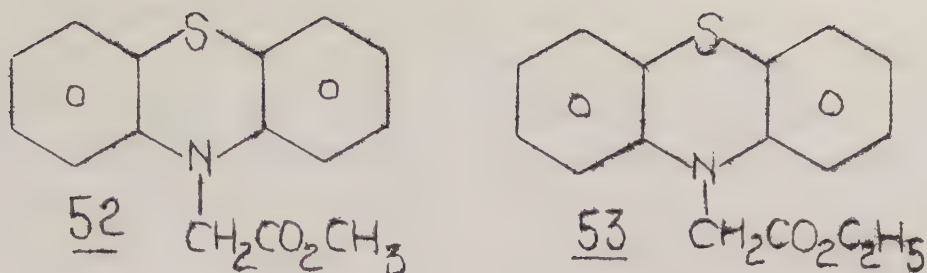
Des confirmations supplémentaires ont été apportées quant à la place de la chaîne acétique : par chauffage à la fusion de cet acide on le décarboxyle en méthyl-10-phénothiazine, (59). De plus, le

spectre R.M.N. de ce produit méthylé dans le deutérochloroforme ne montre pas de signal correspondant à un NH libre, le singulet représentatif du méthyle en 10 est à $\tau = 6,67$. De façon à éliminer la possibilité de présence du groupement acétique en position 2, nous avons synthétisé l'acide correspondant par la réaction de Willgerodt, appliquée à la phénothiazine.



A ce sujet, nous avons obtenu des résultats différents de MASSIE, COOKE et HILLS qui signalent (62) une décarboxylation de cet acide 2-acétique alors que l'acide préparé par nous ne semble pas se dégrader en méthyl-2-phénothiazine; de plus, leurs points de fusion sont différents. De notre côté nous avons eu une analyse correcte de cet acide (51) et un spectre infra-rouge (KBr) qui montre bien que le groupement NH est présent à 3340 cm^{-1} , de plus les bandes OH sont visibles entre 2500 et 3000 cm^{-1} . Une bande large de déformation du OH est centrée à 915 cm^{-1} ainsi qu'une autre bande caractéristique à 1270 cm^{-1} . La vibration CO étant visible à 1700 cm^{-1} . Par contre le spectre de l'acide, (50), s'il manifeste bien la présence des bandes OH entre 2500 et 3000 cm^{-1} et à 1250 et 915 cm^{-1} , ne présente pas la vibration NH à 3340 cm^{-1} , preuve que le groupe acide est fixé sur l'azote phénothiazinique.

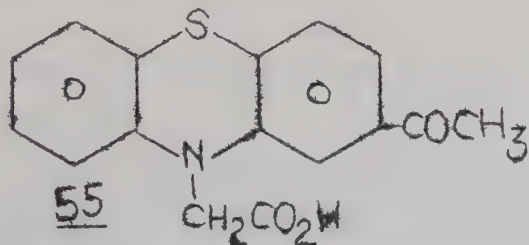
On peut facilement préparer à partir de cet acide (phénothiazinyl-10) acétique, les esters correspondants. Nous avons ainsi synthétisé les esters méthylque (52) et éthylique (53) respectivement par reflux de cet acide (50) en milieu méthanolique ou éthylique en présence d'acide sulfurique.



Les spectres R.M.N. de ces esters dans le deutérochloroforme donnent respectivement pour (52) un singulet correspondant aux trois protons méthyliques à $\tau = 6,23$ et un singulet correspondant aux deux protons méthyléniques à $\tau = 5,32$, et pour (53) un triplet ayant les valeurs $\tau = 8,57$; $8,70$; $8,83$ correspondant aux protons méthylés du groupement éthyle, un quadruplet de valeurs $\tau = 5,44$; $5,57$; $5,70$; $5,83$ correspondant aux deux méthylènes du groupement éthyle terminal et un signal à $\tau = 5,44$ relatif aux deux protons méthyléniques fixés sur le carbone directement lié à l'azote hétérocyclique.

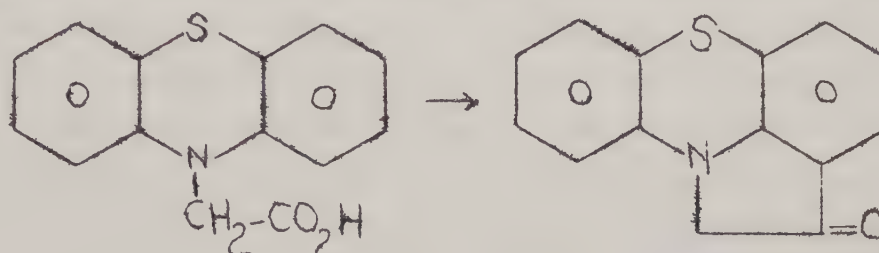
Les spectres infra-rouges de ces produits montrent pour l'ester méthylique (52) une vibration CO à 1750 cm^{-1} et une vibration ester à 1210 cm^{-1} , tandis que (53) a une vibration située à 1740 cm^{-1} et une vibration ester à 1220 cm^{-1} .

L'ester méthylique fournit également un hydrazide par action de l'hydrate d'hydrazine en solution alcoolique. Le produit obtenu (54) donne un spectre infra-rouge (K Br) montrant une vibration CO à 1655 cm^{-1} , la bande amide 2 étant visible à 1615 cm^{-1} , alors que les absorptions dues aux NH sont situées à 3330 cm^{-1} . De la même façon on peut préparer une série d'acides variées par hydrolyse basique des nitriles ou amides obtenus précédemment. Ainsi l'acide acétyl-2 (phénothiazinyl-10) acétique a été préparé.

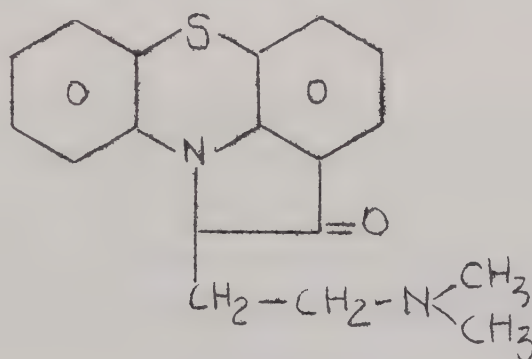


Son spectre infra-rouge présente une vibration CO due au groupement acétylé en 2 à 1670 cm^{-1} , alors que la vibration CO du groupement acide est à 1730 cm^{-1} . Les vibrations OH sont situées à $890\text{-}900\text{ cm}^{-1}$ (large), à 1245 cm^{-1} et un groupe important de bandes est visible entre 2850 et 3050 cm^{-1} .

L'obtention de l'acide (phénothiazinyl-10)-acétique nous incite à tenter des cyclisations entre le groupement carbonyle de la fonction acide et la position I du cycle phénothiazinique afin d'obtenir un composé du type pyrrolo-phénothiazine encore inconnu à ce jour :

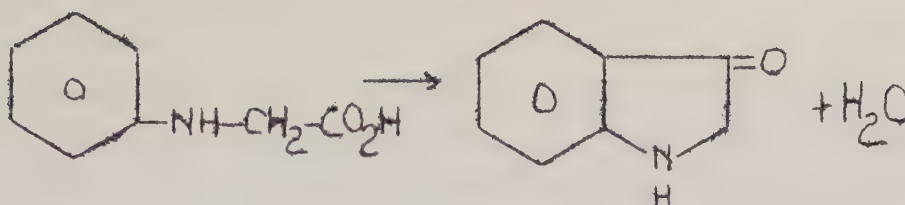


L'intérêt de la préparation d'un tel produit en dehors de la cyclisation proprement dite, est la possibilité de synthèses nouvelles de composés qui pourraient se révéler actifs dans la mesure où l'on essaierait par la suite de greffer des chaînes du type amino-propyle en α du carbonyle du produit cyclisé.



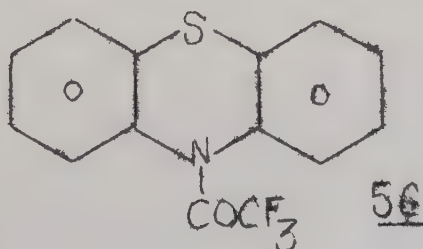
A priori, une cyclisation de ce genre ne paraît pas devoir être impossible à réaliser :

En effet, on peut effectuer un rapprochement entre ce produit cyclisé et l'indoxyle préparé par HEUMANN (63) accidentellement dans la première synthèse réalisée de l'indigo à partir de la phényl-glycine :



La méthode donne de très mauvais rendements en indoxyle à cause de l'hydrolyse de la phénylglycine par l'eau formée dans la réaction de cyclisation et également à cause de la décomposition facile de l'indoxyle. D'autres modifications ont été apportées dans cette synthèse. Le meilleur résultat obtenu a été l'utilisation d'amidure de sodium comme agent de condensation (64) en opérant à la fusion ; la cyclisation a été également effectuée avec succès par de la soude ou de la potasse, mais toujours à la fusion (65). L'utilisation d'anhydride acétique (65) s'est également révélée efficace dans cette cyclisation à partir de la phénylglycine ; toutefois, dans le cas qui nous occupe, nous avons à faire ici à un acide relativement fragile se décarboxylant dès 150-160°, en donnant la méthyl-10-phénothiazine. Il n'était donc pas question d'opérer par les méthodes décrites précédemment pour la préparation de l'indoxyle et qui nécessitent la fusion du mélange réactionnel.

Nous avons alors envisagé la cyclisation de l'acide (50) à froid, au moyen de l'anhydride trifluoroacétique en solution benzénique. Après purification, on n'obtient pas la cyclisation attendue, mais un produit qui cristallise en longues aiguilles plates et qu'i n'est autre que le trifluoroacétyl-10-phénothiazine, identifié par synthèse directe



à partir de la phénothiazine par léger reflux dans l'anhydride trifluoroacétique durant 10 minutes. Les produits (56) et de synthèse directe sont rigoureusement identiques quant à leurs propriétés physiques et à leurs spectres infra-rouges qui donnent des vibrations correspondantes au CO à 1710 cm^{-1} . De plus, le spectre de R.M.N. de (56) dans le deutérochloroforme ne montre que la présence d'un massif aromatique, aucun groupement méthylénique n'étant présent. Il est manifeste que la chaîne latérale est trop fragile pour supporter ce genre de cyclisation et que l'on assiste à son départ en bloc, laissant la phénothiazine dans le milieu réactionnel qui subit l'acylation habituelle par l'anhydride trifluoro-acétique. La présence du fluore dans (56) est très visible en infra-rouge par une très forte zone d'absorption correspondant au groupe CF_3 et présentant plusieurs bandes entre 1126 et 1295 cm^{-1} .

Des essais de cyclisation par l'anhydride acétique ou par l'acide sulfurique à froid se sont révélés négatifs.

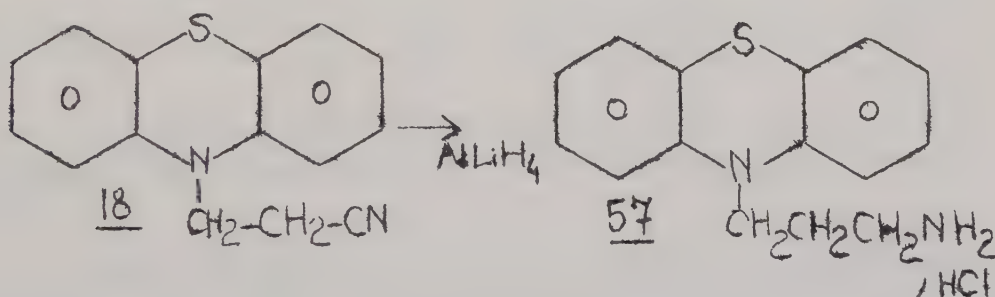
L'échec de ces tentatives de cyclisation fit surseoir à cette étude, car il était plus intéressant de passer aux homologues supérieurs de cette série où l'on était sûr de réaliser ce genre de réaction que l'on sait se produire facilement (56) au moyen de l'anhydride phosphorique sur l'acide β (phénothiazinyl-10) propionique et d'essayer ensuite de préparer des produits actifs à partir du produit cyclisé : toutefois l'idée précédente mériterait d'être poursuivie, car malgré l'instabilité évidente de l'acide (phénothiazinyl-10) acétique, il existe peut-être un moyen de cyclisation en passant par le chlorure d'acide correspondant qui se révélerait si possible plus stable et plus apte à ce genre de réaction.

CHAPITRE IV

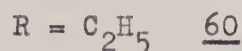
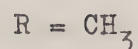
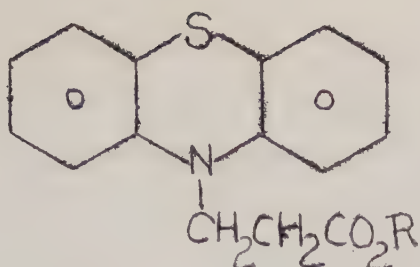
DERIVES DU DIHYDRO-1,2-3H-PYRIDO(3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE-ONE-3

La cyanométhylation ayant été abordée dans le chapitre précédent, il semblait indiqué de préparer de nouveaux produits actifs en partant d'un produit cyanoéthylé en position 10, sachant qu'un tel produit a déjà fourni bon nombre de dérivés d'intérêt pharmacologique appréciable.

La synthèse du B (phénothiazinyl-10) propionitrile (18) a été réalisée, comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, par SMITH (56). Mais il semble que la dernière modification expérimentale donnée par HARFENIST (66) ait un double avantage en diminuant l'exothermicité de la réaction ainsi que la polymérisation de l'acrylonitrile :



Le nitrile (18) peut être réduit par l'hydrure d'aluminium-lithium en amine correspondante (57). On peut également préparer l'ester méthylique à partir de (18)



Le spectre infra-rouge de cet ester montre une vibration CO à 1752 cm^{-1} , la vibration C-O-C étant visible à 1250 et 1175 cm^{-1} .

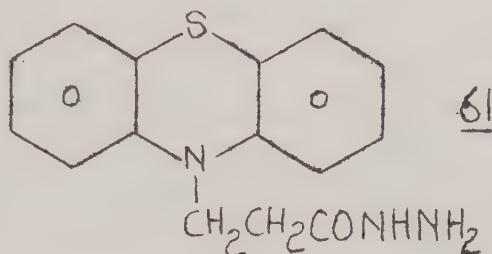
L'acide (59) est préparé par hydrolyse basique du nitrile ou de l'ester méthylique par reflux du mélange méthanol-soude aqueuse ; l'hydrolyse acide se révélant négative et donnant une dégradation presque totale du nitrile en phénothiazine. A partir de l'ester méthylique l'hydrolyse basique conduit à une dégradation partielle en phénothiazine avec production d'environ 75% d'acide B (phénothiazinyl-10) propionique (59). A partir du nitrile on obtient dans les mêmes conditions entre 60 et 80% d'acide (59), la même dégradation en phénothiazine s'opérant pour 20 à 30% de nitrile. Le spectre infra-rouge de ce produit (59) montre une vibration CO à 1735 cm^{-1} , l'hydroxyle OH étant visible en plusieurs petites bandes larges entre 3000 et 3200 cm^{-1} , deux autres bandes sont présentes à 1265 et à 935 cm^{-1} .

L'ester éthylique peut être synthétisé par reflux d'une solution alcoolique de l'acide (59) contenant 10% d'acide sulfurique :

Ce produit (60) montre une vibration CO à 1740 cm^{-1} ainsi que la présence d'une fonction ester à 1220 et 1150 cm^{-1} .

Les deux esters méthylique et éthylique permettent d'obtenir le même hydrazide (61) par reflux d'une solution aqueuse à 98% d'hydrate d'hydrazide : mais alors qu'avec l'ester méthylique il suffit de deux heures de reflux, il en faut 28 pour obtenir le même rendement, environ 70% en hydrazide*. Nous avons pu mettre en évidence le dédoublement de cet hydrazide (62) en opérant avec des quantités stoechiométriques d'hydrate d'hydrazine ; le résultat a été confirmé par l'analyse du produit obtenu. De plus, alors que (61) montre une bande amide à 1675 cm^{-1} à partir de (60).

une bande NH à 3430 cm^{-1} et deux bandes amines à 3460 et 3500 cm^{-1} , le produit (62) montre la présence d'un CO amide à 1670 cm^{-1} , de la vibration NH à 3180 cm^{-1} , mais ne permet pas de voir l'existence de bandes correspondant à des groupements amines apparus précédemment dans le spectre de (61)



Par ailleurs, la réduction de l'ester méthylique (58) par l'hydrure d'aluminium-lithium conduit à l'alcool β (phénouthiazinyl-10) propanol -1. (63)

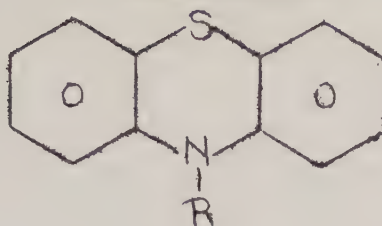
Cette série de synthèse a déjà partiellement été réalisée par GODEFROI et WITTEL (67) ; elle a été reprise afin de faire un rapprochement avec les dérivés synthétisés précédemment à partir du (phénouthiazinyl-10) acéto-nitrile (voir chapitre III).

Il apparaît en premier lieu que les dérivés de l'acide β (phénouthiazinyl) propionique sont nettement plus stables que ceux obtenus à partir de l'homologue inférieur, ce résultat étant probablement lié à l'encombrement stérique plus important au voisinage de l'atome d'azote hétérocyclique dans les composés possédant un méthylène de moins.

De plus, les spectres ultra-violets de ces produits comparés à ceux des homologues supérieurs précédemment synthétisés montrent quelques différences : (voir tableau VII).

Ces spectres montrent que si le premier maxima fondamental de la phénouthiazine à $255\text{ m}\mu$ reste sensiblement constant avec toutefois un abaissement du coefficient d'extinction molaire ($\log \epsilon$ de 0,2 à 0,7) on assiste à un effet de déplacement vers les plus faibles longueurs d'ondes de 5 à $7\text{ m}\mu$ pour le deuxième maxima fondamental avec encore

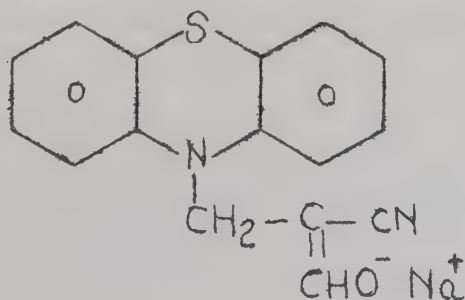
TABLEAU VII



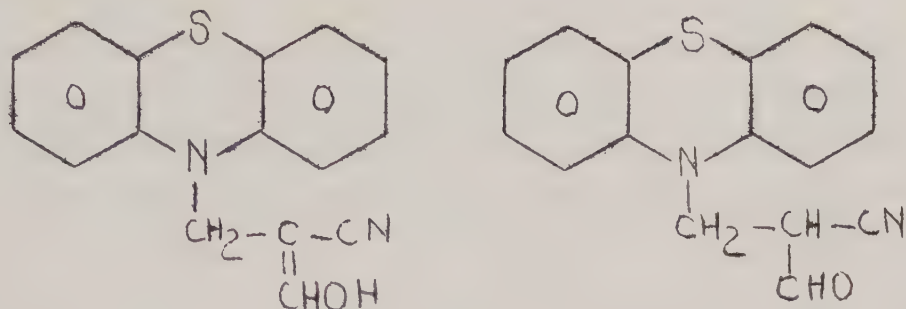
N°	R	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
<u>36</u>	$\text{CH}_2 \text{ CN}$	252	4,31	304	3,32
<u>18</u>	$\text{CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CN}$	253	4,29	299	3,31
<u>52</u>	$\text{CH}_2 \text{ CO}_2 \text{ CH}_3$	254	4,57	308	3,83
<u>58</u>	$\text{CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CO}_2 \text{ CH}_3$	253	4,51	301	3,75
<u>50</u>	$\text{CH}_2 \text{ CO}_2 \text{ H}$	255	4,61	313	3,74
<u>59</u>	$\text{CH}_2 \text{ CH}_2 \text{ CO}_2 \text{ H}$	255	4,54	308	3,63

diminution du coefficient d'extinction molaire lorsque l'on passe d'un dérivé à l'homologue supérieur correspondant.

Différents essais de substitution des chaînes latérales propionitriles ont été ensuite tentés : nous espérons par action de l'hydrure de sodium et du formiate d'éthyle en solution benzénique sur le composé (18) substituer la chaîne latérale en α du nitrile et obtenir ainsi le produit suivant :

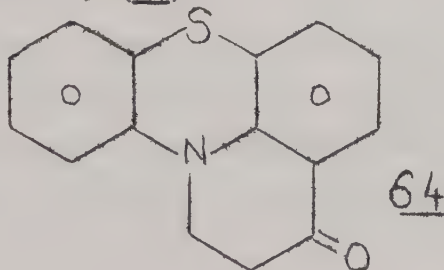


lequel, aurait dû conduire aux dérivés hydroxyméthylénique ou aldéhydique correspondants



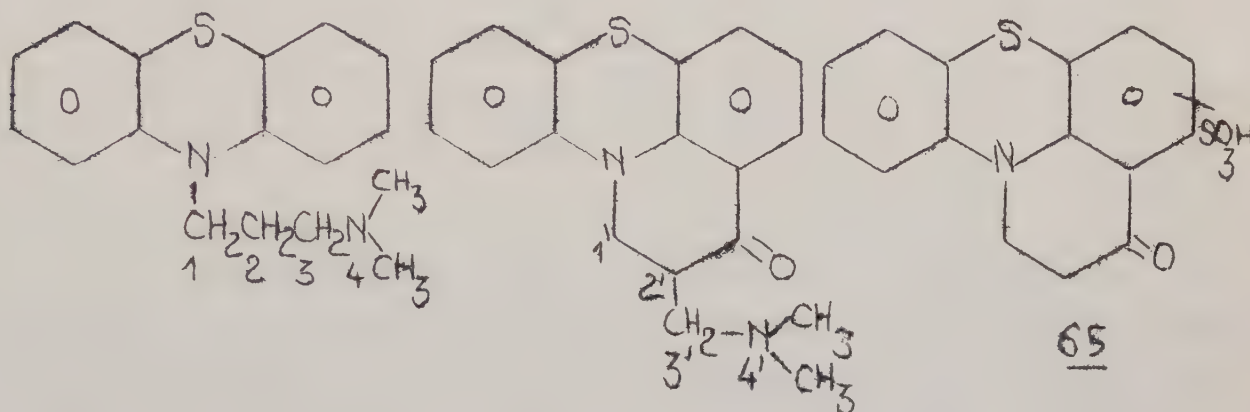
Mais le produit recueilli a pu être identifié à la phénothiazine à la suite de l'enlèvement de toute la chaîne latérale probablement par action de l'hydrure sur le produit de départ. Le même essai, tenté sur l'ester méthylique (58) donne la même rétrogradation quantitative.

Nous avons alors pensé continuer la synthèse décrite par SMITH (56) qui permet de préparer, par cyclisation de l'acide β -(phénothiazinyl-10) propionique, la cétone dihydro 1,2-3H-pyrido(3,2,1-k1) phénothiazine-one-3 (64)



Cette cétone cyclique est un produit intéressant et quelques-uns de ses dérivés ont déjà présenté des activités pharmacologiques importantes et variées. Il faut tout de suite signaler que notre intention était d'essayer d'obtenir à partir de ce produit (64), des bases de Mannich en position 2' du cycle pyridinique, pensant que cette position était susceptible d'avoir des atomes d'hydrogène activés par la fonction carbonylée en position 3'.

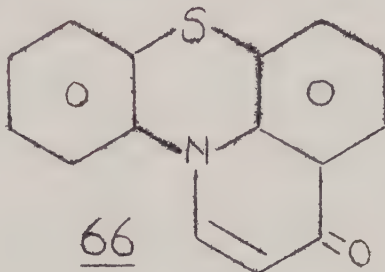
En effet, lorsque l'on établit une comparaison entre les substances les plus intéressantes de la série de la phénothiazine et cette cétone cyclique tout en gardant présent à l'esprit que l'activité de ces produits est principalement attribuée à la chaîne diméthyl-amino-propyle (1,2,3,4), liée à l'azote hétérocyclique, on constate qu'une base de Mannich formulée comme ci-dessous et qui pourrait être obtenue à partir de la cétone (64) contiendrait également la chaîne amino-propyle (1', 2', 3', 4')



Par ailleurs, lorsque l'on construit un modèle moléculaire de cette base de Mannich, on s'aperçoit que la distance entre l'atome de soufre et l'atome d'azote du groupe diméthylamine est voisine de 7 Å, ce qui permet de penser qu'un tel produit pourrait à priori entrer dans la catégorie des tranquillisants, pour lesquels une telle distance N-S- a été observée comme sensiblement constante et voisine de cette valeur. On peut donc s'attendre à une activité intéressante de ce type de produit.

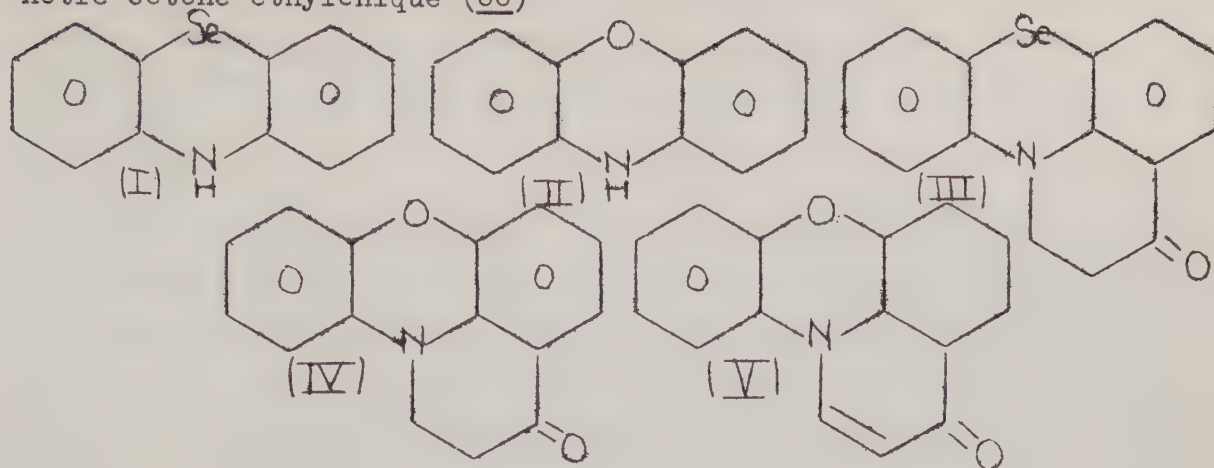
En premier lieu, nous avons envisagé les conditions de cyclisation de l'acide β (10-phénothiazinyl) propionique en (64). Divers auteurs (67, 68) ont signalé que cette cyclisation tentée par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique, le trifluorure de bore, l'acide chlorhydrique dans l'acide acétique, ne donnait qu'un rendement très faible ou nul. Les résultats ont été identiques avec l'acide polyphosphorique et l'anhydride acétique dans l'acide acétique. Par ailleurs, en traitant l'acide propionique par l'acide sulfurique concentré, on obtient un dérivé sulfoné de cette cétone cyclique (65), et qui ne fond

pas avant 300°. SMITH (56) préconise le traitement de l'acide une heure au reflux dans le benzène en présence d'anhydride phosphorique et obtient un rendement de 76% en cétone. Nous avons étudié cette dernière possibilité de cyclisation et montré, qu'en fait la réaction permettait selon les cas d'obtenir deux produits différents, séparés par chromatographie. (64), (66)

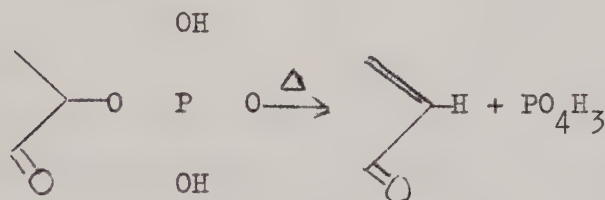


L'influence du rapport $(P_2O_5) / (\text{acide de départ}) = R$, a été étudié en gardant constant le temps de réaction et le volume de solvant utilisé. Une grande quantité ($R=10$) d'anhydride phosphorique favorise le passage de la cétone de départ en cétone éthylénique. La formation de cette cétone (66) diminue au fur et à mesure que décroît la quantité de P_2O_5 introduite dans le mélange réactionnel. Avec un poids seulement 3 fois plus élevé en P_2O_5 ($R=3$), on ne retire pratiquement plus de cétone éthylénique. Il est donc évident, que le passage de (64) en (66) passe par un mécanisme faisant intervenir l'anhydride phosphorique. Ces constatations peuvent paraître surprenantes, à priori, mais elles sont en accord avec les résultats obtenus par P. MULLER, N.P. BUUHOI et R. RIPS (69, 70). Ces auteurs ont entrepris des réactions de cyclisations à partir de la phénoselenazine (I) et de la phénoxazine (II), en passant par les mêmes étapes que pour la phénothiazine (propionitrile, acide propionique, et cyclisation par l'anhydride phosphorique en milieu benzénique). Ils ont observé que, si dans le cas de la phénoselénazine ils obtenaient bien une cétone cyclique du type (III), il n'en était pas de même dans le cas de la phénoxazine, où la cyclisation de l'acide (10-phénoxaziny)-propionique conduisait à un mélange de 1,2-3H-pyrido (3,2,1 kl) phénoxazine-one 3 (IV) qui possède un CO réactif puisqu'il donne facilement une phénylhydrazone et un produit de point de fusion plus élevé, ne donnant pas de phénylhydrazone et qui contient deux atomes d'hydrogène de moins que (IV).

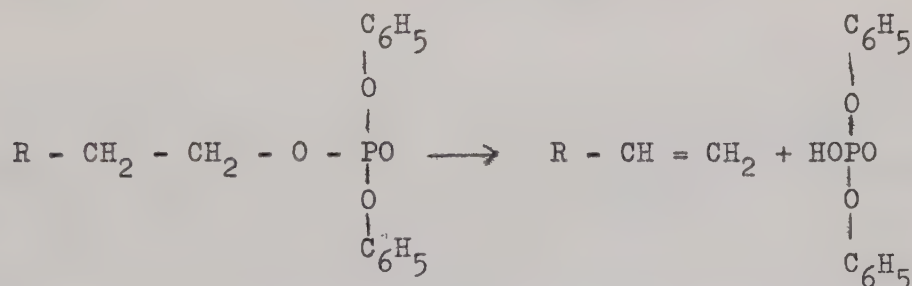
Ils admettaient être en présence du dérivé dehydro (V) comparable à notre cétone éthylénique (66)



Il est possible de supposer ce passage partiel de la cétone saturée en cétone éthylénique par l'existence d'un intermédiaire du type :



que l'on sait exister dans la chimie du phosphore, dans les ortho phosphates organiques (71), pour lesquels on admet une décomposition par la température, que l'on peut formuler comme ci-dessous :



La fixation du groupement PO₄H₂ dans une étape intermédiaire pouvant provenir de l'acide ortho phosphorique libéré dans la décomposition partielle de l'anhydride phosphorique par l'eau de cyclisation formée au fur et à mesure de la réaction. A l'exemple des auteurs précédents on constate que la cétone cyclique saturée (64) donne facilement une phénylhydrazone, alors qu'il est impossible d'obtenir le même

dérivé caractéristique avec la cétone éthylénique (66) La preuve indiscutable de la naissance de la cétone cyclique dans la réaction précédente a été donnée par synthèse directe de ce produit à partir de la cétone saturée par action du charbon - palladié, en solution benzénique sur (64) .

On obtient la cétone éthylénique attendue (66) avec un excellent rendement voisin de 90% ; la comparaison des échantillons montre les mêmes points de fusion, les spectres infra-rouges, ultra-violets et de R.M.N. pour les deux produits synthétisés directement ou dans la réaction de cyclisation. Comme pour les dérivés cycliques de la phénothiazine, on constate que le point de fusion est beaucoup plus élevé (supérieur d'environ 100°) pour (66) que pour (64) .

C'est la cyclisation de l'acide propionique par l'anhydride trifluoroacétique qui a donné le meilleur résultat et évité les purifications difficiles que l'on a rencontré dans la synthèse précédente. En effet, la réaction se fait à froid et fournit la cétone saturée (64) avec un meilleur rendement (93%) en un temps très limité (5 minutes) : de plus aucune trace de cétone éthylénique (66) n'est décelée dans cette méthode de préparation, ce qui prouve bien, une fois de plus que dans le cas d'utilisation d'anhydride phosphorique, cet agent cyclisant est responsable de la formation de (66).

Les spectres infra-rouges de ces produits montrent une bande $\{CO\}$ à 1685 cm^{-1} pour (64), alors que la même vibration CO dans la substance éthylénique (66) est à 1630 cm^{-1} , dénotant ainsi la présence d'un système α,β -insaturé dans ce dernier produit.

Les spectres de R.M.N. sont plus intéressants et ont été pris dans le deutérochloroforme pour la cétone (64) et dans deux solvants différents (deutérochloroforme, diméthylsulfoxyde deutéré) pour (66) .

Celui de (64) est représenté par la fig. 5, et montre un

système A_2B_2 symétrique pour les méthylènes en 1 et 2 centré à $\tau = 6,56$; chaque méthylène donne naissance à 6 pics (voir partie expérimentale) centrés respectivement à $\tau = 7,16$ pour les deux protons en position 2 et à $\tau = 5,96$ pour les deux protons en position I. Il faut signaler que le proton en position 4 du cycle benzénique lié au cyclepyridinique est sous la forme de deux doublets résultat de couplage à longue distance dans ce cycle comme on peut l'observer dans le spectre R.M.N. de l'acétophénone ; ce quartet est centré à $\tau = 2,30$.

Le spectre de R.M.N. de la cétone éthylénique (66) montre effectivement un système du type AB avec deux doublets symétriques centrés à $\tau = 2,79$ dans le deutérochloroforme. Le doublet correspondant aux protons en α du carbonyl étant centré à $\tau = 3,56$ et celui en α de l'azote à $\tau = 2,02$ (fig. 6). Le quartet correspondant au proton en position 4 étant toujours présent est centré à $\tau = 1,91$, le premier doublet étant à $\tau = 1,85$ et le second à $\tau = 1,97$.

On constate un effet de solvant très important sur le doublet correspondant au proton en α de l'azote pyridinique quand on prend le spectre de (66) dans le diméthylsulfoxyde deutéré : en effet, alors que le proton en position 2 est à $3,56\tau$ dans le deutérochloroforme, il est à $3,58\tau$ dans le diméthyl sulfoxyde ; mais le deuxième proton en position I à $\tau = 1,97$ se retrouve à $\tau = 1,69$ par passage du deutérochloroforme au diméthyl sulfoxyde (voir fig. 7). Par ailleurs, dans le spectre de (66) pris dans le diméthylsulfoxyde on observe toujours la présence (fig. 7) du quartet correspondant au proton en position 4 centré à $\tau = 2,08$.

On peut donc faire ici une constatation très intéressante, qui nous sera utile par la suite : la présence d'un système du type acétophénone dans ces composés (64 et 66) se traduit par un couplage à longue distance pour le proton aromatique en position 4.

Les spectres ultra-violets de ces produits sont groupés dans le tableau VIII :

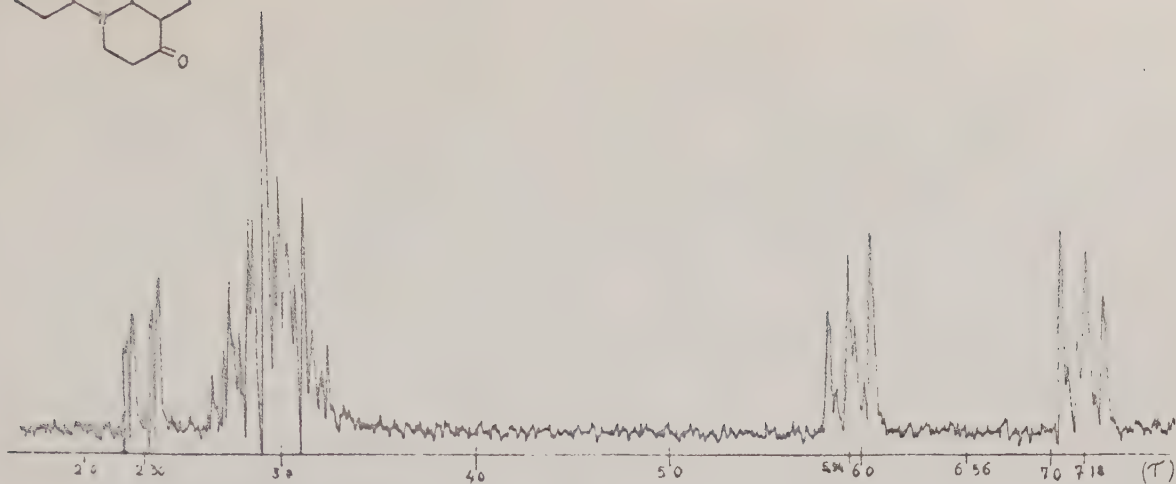
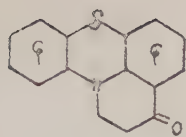


Figure 5

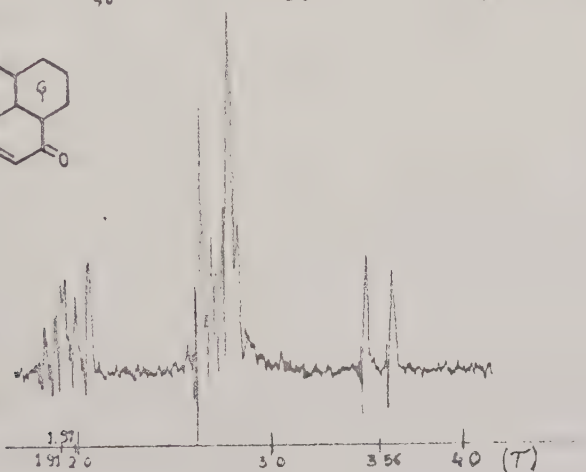
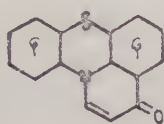


Figure 6

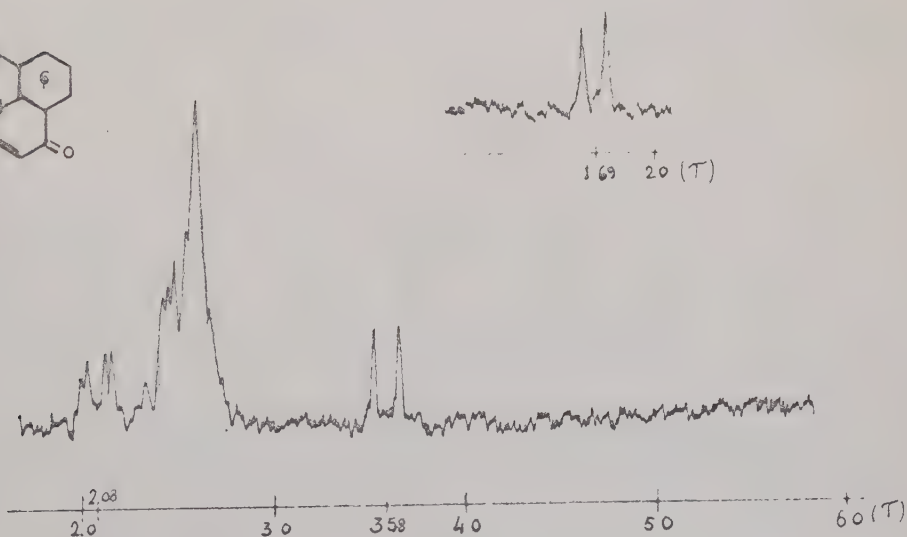
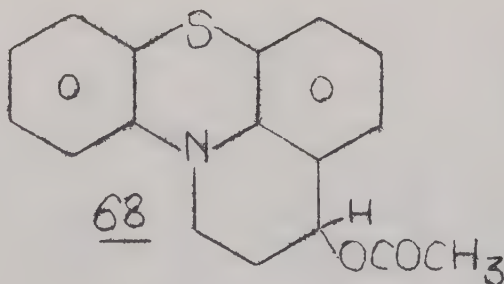
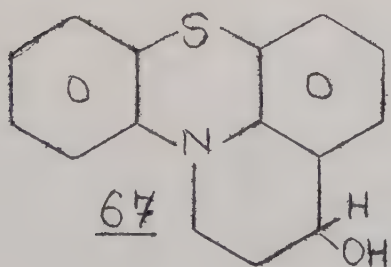


Figure 7

Remarquons en ce qui concerne les produits (64 et 66) qui nous intéressent pour l'instant que si le premier maximum observé est sensiblement identique et constant, correspondant probablement à l'absorption propre du cycle phénothiazinique, déjà observé dans les chapitres précédents, mais semblant légèrement décalée vers les plus faibles longueurs d'ondes, par contre, pour les deux autres maxima, on observe nettement une augmentation du coefficient d'extinction molaire par passage de la cétone saturée à la cétone éthylénique. De plus on relève l'apparition d'un nouveau maximum à 380-390 m μ , absent dans les composés phénothiaziniques vus précédemment, et qui doit donc être attribuée à l'absorption du système du type acétophénone présent dans les composés (64 et 66). Par ailleurs on peut constater, que les absorptions données pour les deux derniers maxima sont plus élevées pour les coefficients d'extinction molaire de (66) que de (64) ceci étant attribuable à la présence de la double liaison dans le composé (66), absente dans (64)

La cétone cyclique (64) peut être réduite par le borohydrure de sodium en solution méthanolique et conduit ainsi à l'alcool correspondant (67). Le spectre infra-rouge (KBr) montre la disparition de la bande cétone à 1685 cm⁻¹ alors que la bande OH associée est visible à 3280 cm⁻¹.

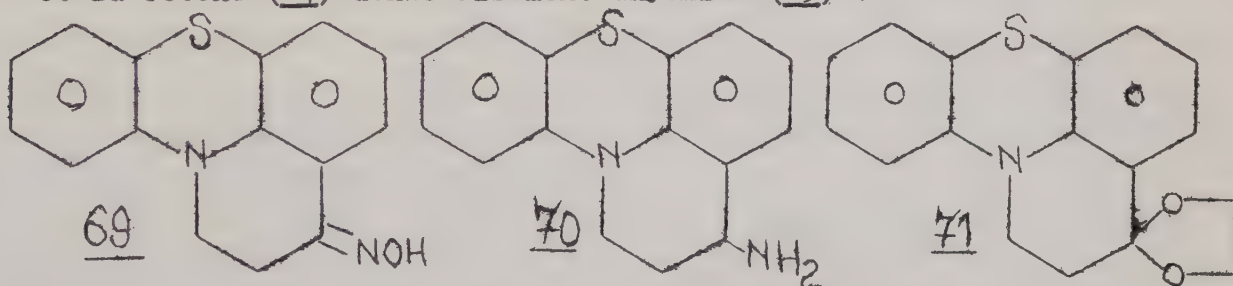


N°	1	2	3	$\lambda_{\max} \log \xi$	$\lambda_{\max} \log \xi$	$\lambda_{\max} \log \xi$	$\lambda_{\max} \log \xi$
<u>82</u>	$\text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CO}$ $ $ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$			245 4,49	294 3,71	415 3,59	
<u>20</u>	$\text{CH}_2 - \text{C} - \text{CO}$ $ $ $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_2$			247 4,57	294 3,77	421 3,67	

Le spectre de R.M.N. (deutérochloroforme) signale un massif important centré à $\tau = 7,85$ correspondant aux protons méthyleniques en position 1 et 2. Le proton situé en α de l'hydroxyle est visible à $\tau = 5,37$ alors que le proton hydroxylique est à $\tau = 6,42$.

Le spectre ultra-violet de cet alcool (voir tableau VIII) s'il montre bien les deux premiers maxima observés dans la cétone (66) et dans la cétone saturée (64) avec toutefois une exaltation importante du coefficient d'extinction molaire du deuxième maximum ($\log \epsilon$ variant de 3,95 à 4,64), ne permet plus de voir le maximum à 380-390 m μ observé dans les deux cétones précédentes ; toutefois, un autre maximum apparaît à 318 m μ ($\log \epsilon = 3,72$). Ce qui confirme encore bien l'hypothèse suivant laquelle le maximum à 390 m μ est attribuable au système acétophénone que l'on peut envisager dans les composés (64 et 66).

Cet alcool fournit un acétate par la méthode classique (68) et la cétone (64) donne aisément une oxime (69).



Le spectre ultra-violet de l'oxime (69) est plus proche de ceux du cétal (71) et de l'alcool (67) que les cétones étudiées précédemment montrant ainsi que les absorptions constatées pour les composés cétoniques font bien intervenir le groupement CO en liaison avec le cycle benzénique.

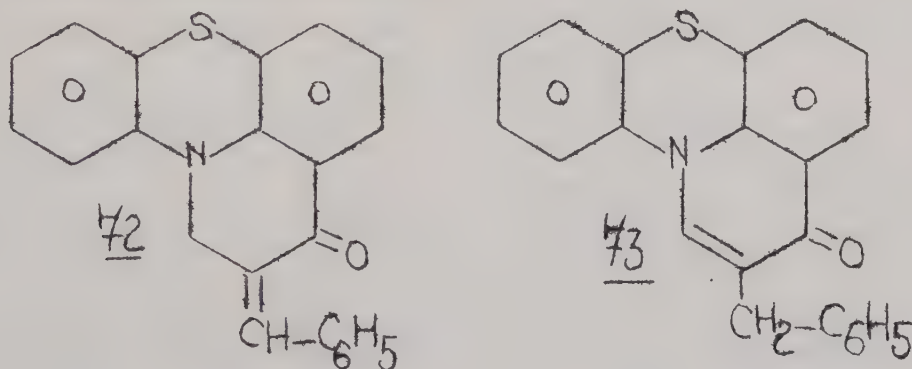
La réduction de l'oxime (69) par l'hydrure d'aluminium-lithium en solution dans le tétrahydrofurane conduit à l'amine correspondante (70) dont on fait aisément un chlorhydrate et un dérivé acétylé.

Le blocage de la fonction cétone peut être également réa-

lisé pour (64) par formation d'un éthylène cétal (71) dans les conditions habituelles. Il faut signaler ici une observation intéressante, car elle semble générale pour cette série de pyrido-phénothiazines : l'existence de la fonction cétonique, augmentant ainsi la conjugaison, confère au produit possédant ce groupement carbonylé, une couleur allant du jaune au rouge, alors que tous les produits ayant perdu cette possibilité de conjugaison, tels que cétal, alcool, amine, acétate, ont une couleur beaucoup plus atténuée allant du blanc au blanc jaunâtre. Le spectre infra-rouge (Kbr) montre pour (69) une vibration OH à 3260 cm^{-1} ainsi qu'une vibration $\text{C} = \text{N}$ peu intense à 1630 cm^{-1} .

Les bandes cétales sont visibles dans (71) entre 1015 et 1080 cm^{-1} et deux bandes amines sont présentes à 3430 et 3490 cm^{-1} dans le spectre de (70).

La réactivité en position 2 du cycle pyridinique dans la cétone (64) cyclique a été mise en évidence par MACKIE et CUTLER (72) en réussissant la condensation de l'aldéhyde benzoïque en milieu basique sur ce produit, et ces auteurs ont avancé la structure (72) pour le produit obtenu, c'est-à-dire celle d'un dihydro 1,2-benzyl-2-3H-pyrido (3,2,1-kl) phénothiazine-one 3

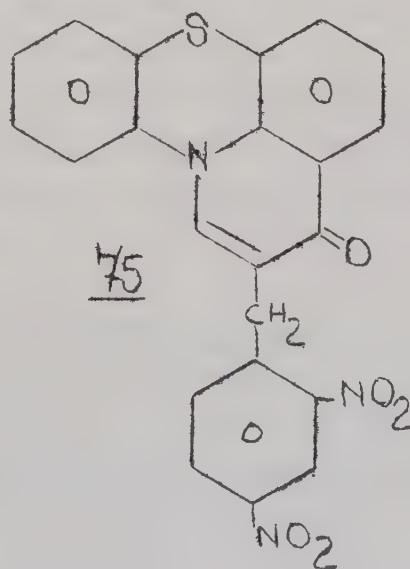
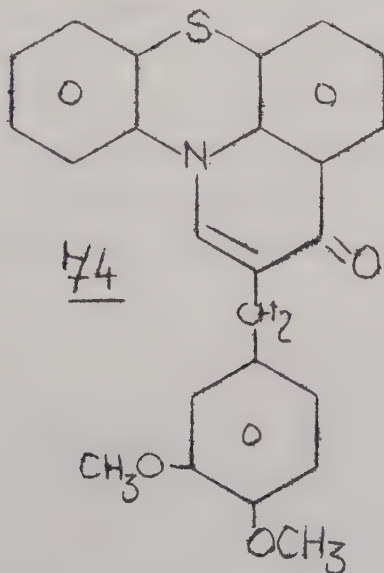


En réalité, le spectre ultra-violet de ce produit (voir fig. 4) est plus proche de celui de la cétone éthylénique (66), ce qui montre que la double liaison exocyclique a vraisemblablement migré à l'intérieur du cycle pyridinique et qu'en réalité nous sommes en présence d'un produit formulé par (73). Toutefois les règles de Woodward ne permettent pas dans ce cas de faire une distinction entre les deux

structures. Le spectre infra-rouges (Kbr) confirme également cette hypothèse puisque la vibration CO est située à 1628 cm^{-1} . Le spectre de R.M.N. (deutérochloroforme) donne un singulet correspondant au méthylène en α du phényl à $\tau = 6,00$, un singulet correspondant au proton éthylénique en I à $\tau = 2,30$ et un quartet déjà observé dans les autres produits de ce type et correspondant au proton aromatique en 4, centré à $\tau = 1,84$.

Par ailleurs, GENSHUM SANAGAWA et TAKESHI ICHII (73) ont réussi à préparer un certain nombre de produits en variant les aldéhydes aptes à se fixer en position 2 : ils ont ainsi synthétisé les 2 (p-diméthyl-amino benzyldène), 2 (p-méthoxybenzyldène analogues à (72) en milieu neutre, et ont observé qu'en traitant ces deux produits en solution méthanolique, par la potasse durant une demi-heure, on assiste à une isomérisation respectivement en 2 (p-diméthylaminobenzyl) et en 2 (p-méthoxybenzyl) et il y a donc vérification dans ce cas de l'hypothèse énoncée ci-dessus de migration en milieu basique de la double liaison exocyclique, à l'intérieur du cycle pyridinique, augmentant ainsi l'aromaticité de ce type de composés.

Nous avons pu obtenir en milieu basique, les composés suivants par une méthode analogue à celle décrite pour le dérivé benzylé en position 2, en utilisant respectivement pour (74), l'aldéhyde veratrique et pour (75) la 2,4-dinitrobenzaldéhyde.



Ici encore, les spectres infra-rouges (Kbr) des produits (74 et 75) montrent bien les caractères de cétones α, β -insaturées puisque les vibrations CO sont visibles à 1630 cm^{-1} dans (74) et 1620 cm^{-1} dans (75). Les spectres ultra-violets sont encore conformes aux résultats obtenus pour (73) (voir tableau VIII). Il faut signaler qu'en l'absence de soude, les réactions s'avèrent négatives, les dérivés benzyliènes étant donc impossible à synthétiser directement, alors que SUNAGAWA (73), comme nous l'avons vu précédemment arrive à isoler ce type de produits.

La réactivité en position 2 du cycle pyridinique étant ainsi montrée, nous avons alors tenté la synthèse de base de Mannich en cette position par la méthode ordinaire (voir partie expérimentale) en variant les chlorhydrates d'amines utilisés au départ.

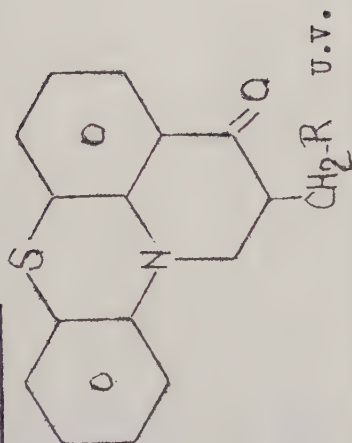
Les spectres infra-rouges des produits obtenus montrent que les vibrations CO (voir tableau IX) sont sensiblement situées aux mêmes longueurs d'ondes. Les vibrations dues au NH se présentent sous forme d'un groupe de bandes larges terminées par de petits pics dont les valeurs sont consignées dans ce tableau. Ils sont caractéristiques de chaque groupement amine utilisé.

Les spectres ultra-violets comparés à celui de la cétone de départ, montrent que si les deux premiers maxima sont respectés avec toutefois un abaissement général du deuxième coefficient d'extinction molaire, il n'en est pas de même du troisième maxima qui est repoussé vers les plus fortes longueurs d'ondes, du fait de l'introduction de ces chaînes méthylamines en position 2, avec diminution du coefficient d'extinction molaire correspondant.

Il faut noter qu'un essai de libération de la base correspondante au dérivé (76) obtenu à partir du chlorhydrate de diméthylamine ne conduit pas au produit attendu mais à la cétone insaturée (66) identifiée par comparaison avec un échantillon de pureté définie.

TABLEAU IX

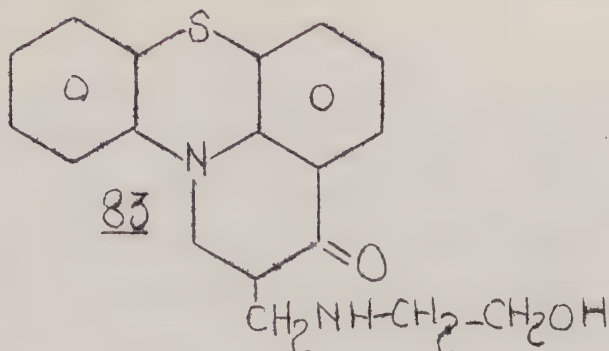
Chlorhydrates de



N°	R	CO_2^- cm	NH_2 cm	λ_{max} logE	λ_{max} logE	λ_{max} logE
<u>76</u>		1685	2500, 2780, 2830, 3000	245 4,44	294 3,69	408 3,57
<u>77</u>		1685	2600, 2650, 2850, 2970	245 4,45	298 3,67	409 3,56
<u>78</u>		1685	2520, 2580, 2640, 2710, 3000	246 4,44	294, 3,65	416 3,56
<u>79</u>		1690	2550, 2680, 2770, 2880, 2980	245 4,46	295 3,69	406 3,58
<u>80</u>		1687	2560, 2620, 2770, 2830, 3000	246 4,45	294 3,67	405 3,58

N°	R	CO ₂ cm	NH ₂ cm	λ_{max} log ξ	λ_{max} log ξ	λ_{max} log ξ
81	CH ₂ -NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	1685	2610, 2720, 2770, 2810, 2870 3000	245 4,30	293 3,69	412 3,58
82	CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂ OH	1690,	2400, 2800, 2850, 3000	245 4,49	294 3,69	416 3,60

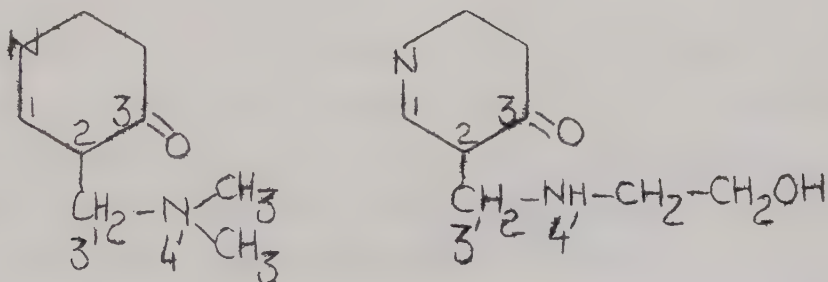
Toutefois, nous avons pu libérer la base correspondant à (82) par action d'une solution de soude (5N).



Le spectre ultra-violet de ce produit (83) fournit des absorptions sensiblement comparables à celles du chlorhydrate (82) avec toutefois une légère augmentation du premier coefficient d'extinction molaire ($\log \epsilon = 4,57$, $\lambda = 247 \text{ m}\mu$).

Tous ces chlorhydrates sont solubles dans l'eau, mais cette solubilité n'est pas très importante, toutefois elle est suffisante pour montrer l'activité notable de ces produits, activité que nous envisagerons plus spécialement à la fin de travail.

Cette activité probablement liée à la présence de la chaîne amino-propyle (1,2, 3', 4') ne devait pas à priori être modifiée par le passage du groupement cétonique



en position 3, à un groupement alcoolique, puisque cette chaîne est inchangée lors d'une réduction éventuelle de ces amino-cétones par le borohydrure de sodium. De plus, mis à part l'intérêt de la synthèse de nouveaux produits, il semblait intéressant du point de vue pharmaco-

logique, d'étudier les modifications éventuelles d'activités de ces composés en passant d'une fonction cétonique à une fonction alcool secondaire en position 3.

Les réductions ont été opérées en milieu méthanolique par le borohydrure de sodium et ont conduit à une nouvelle série de produits dont nous n'avons malheureusement réussi à faire que deux chlorhydrates : ceux de (84) et de (88) . Les produits ainsi synthétisés, et leurs spectres ultra-violets correspondants sont résumés dans le tableau X .

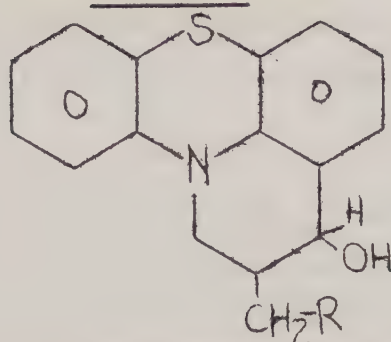
On retrouve les résultats observés par passage de la cétone (64) à l'alcool correspondant (67) quand on compare les spectres des bases de Mannich précédemment préparées (tableau XI) à ceux des alcools correspondants (tableau X).

Il s'agit donc là de résultats généraux que l'on peut énoncer de la façon suivante : quelque soit la chaîne latérale fixée en position 2 du cycle pyridinique, on assistera à un déplacement de la longueur d'onde du premier maximum à 245 m μ , d'environ 11 à 12 m μ vers les plus faibles longueurs d'ondes avec diminution du coefficient d'extinction molaire en supprimant le système d'absorption du type acétophénone contenu dans la cétone de départ (64), le deuxième maxima sera également déplacé vers les plus faibles longueurs d'ondes avec toutefois une exaltation importante du coefficient d'extinction molaire ($\log \epsilon$ variant de 3,65 - 3,69 à 4,58 - 4,71). Enfin, le troisième maxima sera très déplacé vers les plus faibles longueurs d'ondes par passage de la cétone à l'alcool correspondant de (408 - 416 m μ à 318 m μ) avec peu de variations dans le coefficient d'extinction molaire, si ce n'est, semble-t-il, une légère augmentation de ce dernier.

Ces alcools se sont avérés actifs, montrant bien ainsi que l'activité était liée à la chaîne aminopropyle avec toutefois une légère diminution.

Il est à noter que dans ces produits actifs, il existe une position privilégiée de la chaîne latérale fixée en position 2 où l'on

TABLEAU X



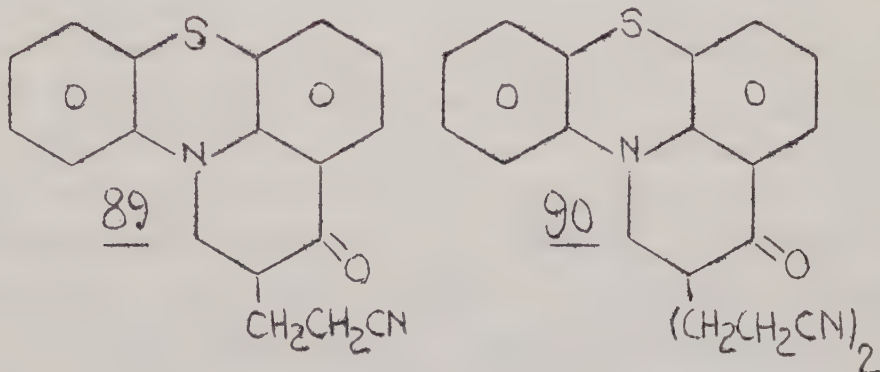
N°	R	λ_{max} m μ	$\log \epsilon$	λ_{max} m μ	$\log \epsilon$	λ_{max} m μ	$\log \epsilon$
<u>84</u>		234	4,10	262	4,71	318	3,74
<u>85</u>		234	4,06	262	4,62	318	3,95
<u>86</u>		234	4,03	262	4,58	318	3,68
<u>87</u>		234	4,04	262	4,61	318	3,83
<u>88</u>	$\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	234	4,00	262	4,31	318	3,54

peut obtenir une distance d'environ 7 Å, observée déjà comme nous l'avons signalé dans le chapitre I, entre les atomes d'azote et de soufre chez d'autres tranquillisants. Les activités comparées de ces dérivés seront envisagées en fin de travail.

La réactivité bien établie des atomes d'hydrogène en position 2 du cycle pyridinique nous ^aamené ensuite à tenter une cyanoéthylation de la cétone cyclique (64) : la réaction s'effectue en effet

avec un bon rendement, mais, comme on pouvait le penser on obtient un mélange de deux produits, un dérivé monocyano-éthylé et un biscyano-éthylé, du fait de l'existence de deux atomes d'hydrogène réactifs en position 2.

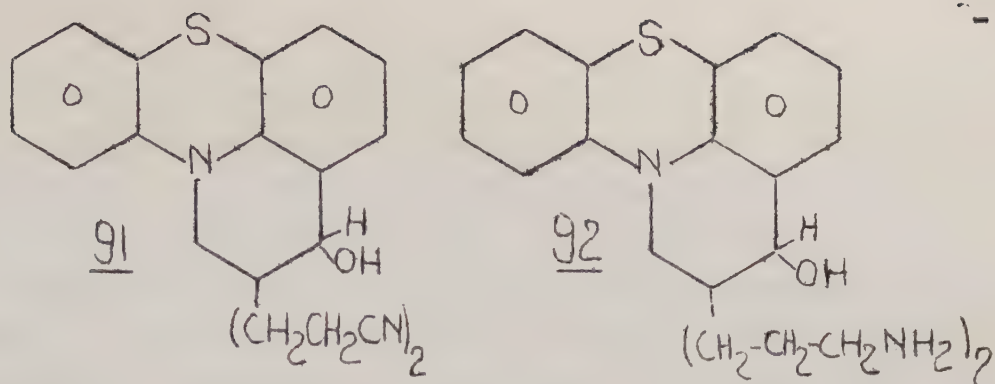
Toutefois, la proportion de produit monocyanoéthylé recueilli, est très faible après chromatographie du produit de la réaction, alors que le produit biscyanoéthylé est obtenu avec un rendement voisin de 69%.



Les spectres infra-rouges (KBr) de ces produits indiquent la présence de fonctions carbonylées à 1698 pour (89) et 1690 cm^{-1} pour (90). Les vibrations CN sont présentes dans les deux spectres à 2260 cm^{-1} .

Les spectres ultra-violets (voir tableau VIII), sur la base des résultats obtenus précédemment, montrent bien que l'on a à faire à deux systèmes proches de la cétone (64) de départ et que la fonction carbonylée n'est pas altérée.

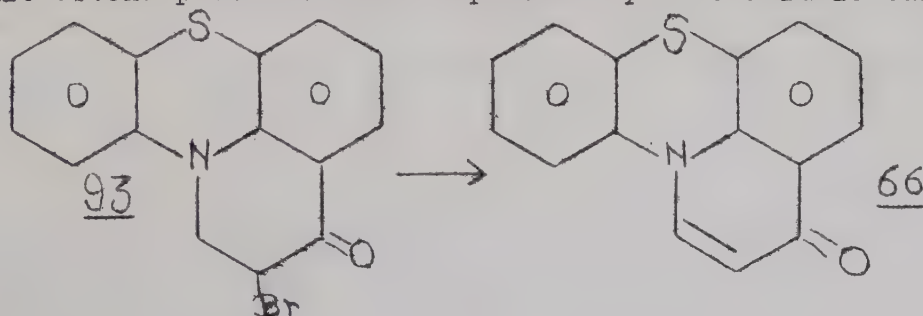
La réduction de ces composés s'avérerait ensuite intéressante, toujours dans l'optique de préparation de chaînes alkylaminées responsables des activités éventuelles de ces produits: aussi, la réduction de (90) a-t-elle été entreprise par le borohydrure de sodium en solution méthanolique et a conduit à l'alcool correspondant (91).



Le spectre infra-rouge de ce produit (KBr) indique que la vibration CO a disparu alors qu'une vibration OH est apparue à 3520cm^{-1} , la vibration CN étant toujours présente à 2260cm^{-1} . Par ailleurs, la réduction de (86) par l'hydruure d'aluminium-lithium dans le tétrahydrofurane semble conduire à l'amino-alcool désiré (92) puisque son spectre infra-rouge montre les disparitions des vibrations CO et CN et l'existence de bandes OH et NH_2 à 3520 et 3480cm^{-1} . Toutefois, ce dernier produit (92) reste sous forme d'huile rouge ne cristallisant pas et il nous a été impossible d'obtenir de dérivé caractéristique de cet amino-alcool (92).

Un autre mode de substitution de la position 2 du cycle pyridinique dans la cétone (64) paraît possible par la formation de dérivés halogénés en cette position. De tels dérivés peuvent à priori servir d'intermédiaire à des réactions de substitutions par des chaînes latérales appropriées.

Or, HARFENIST (66) a préparé un tel dérivé en position 2 possédant un atome de brome : cette synthèse a été réalisée au moyen du brome dans la tétrachlorure de carbone à partir de la cétone (64). Le produit obtenu peut donc être représenté par la formule suivante (93)



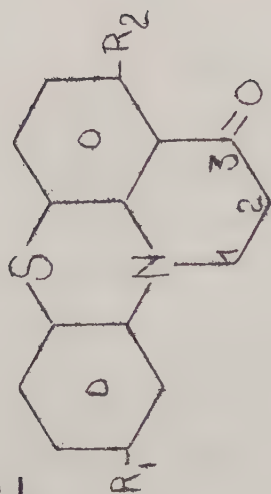
Nous avons donc entrepris la même synthèse et préparé cette bromocétone (93) : il s'agit d'un produit de point de fusion élevé et peu reproductible, son analyse montre que l'on est en présence d'un produit monobromé, cependant peu stable, car traité par un certain nombre d'agents nucléophiles, tels que le thiophénolate de sodium, la diméthylamine, en solution dans l'éther ou dans d'autres solvants de polarités variées, l'acétate de sodium dans l'acide acétique, il se dégrade en cétone éthylénique (66), identifiée facilement à partir d'un échantillon de pureté connue. De plus, l'iodure de sodium ou le nitrate d'argent en solutions alcooliques provoquent la même dégradation en cétone insaturée (66). Enfin, un essai de recristallisation de ce produit dans le méthanol-eau, conduit même, à isoler avec un bon rendement, la cétone (66)

Le spectre infra-rouge de (93) présente une bande CO à 1625 cm^{-1} beaucoup plus proche de la vibration CO de la cétone (66) que de la cétone saturée (64), ce qui est anormal quand on sait que l'introduction d'un atome de brome en α d'un groupement cétonique provoque chez ce dernier un déplacement d'environ 15 cm^{-1} vers les plus grandes longueurs d'ondes.

Le spectre ultra-violet que l'on trouvera résumé dans le tableau ci-après (tableau XI) où nous avons groupé les dérivés bromés que nous synthétiserons ultérieurement, montre également les absorptions très proches de celles de la cétone éthylénique (66).

Il semblait donc logique de penser que le produit bromé (93) possédait une double liaison en 1,2 du cycle pyridinique. Or, l'analyse de ce produit montre que l'on est en présence d'un dérivé monobromé. On pouvait donc admettre être en présence d'un composé du type bromhydrate formulé comme ci-dessous. Toutefois, le produit n'est pas soluble dans l'eau.

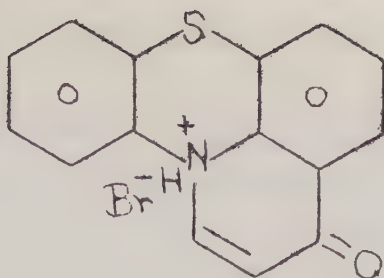
TABLEAU XI



U. V.

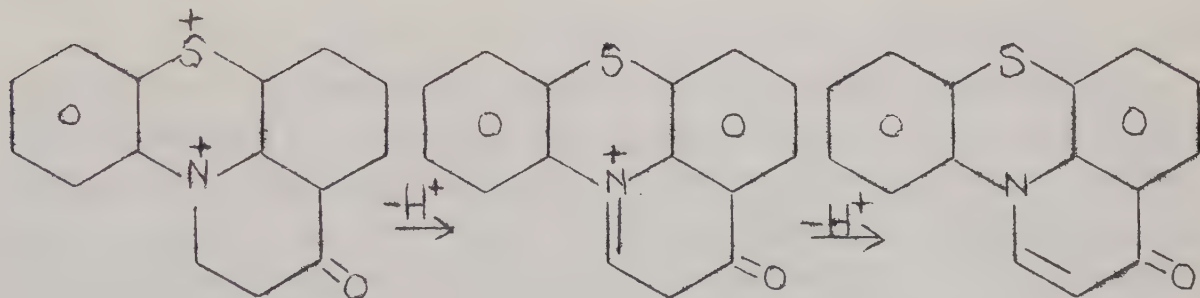
I. R.

N°	1	2	3	R ¹	R ²	CO ₂ -1 cm	$\lambda_{\max}$ log ϵ	$\lambda_{\max}$ log ϵ	$\lambda_{\max}$ log ϵ	$\lambda_{\max}$ log ϵ
<u>64</u>	N-CH ₂ CH ₂ CO	H	H	H	H	1685	245 4,44		294 3,77	390 3,77
<u>66</u>	N-CH=CHCO	H	H	H	H	1630	240 4,46		295 3,95	380 4,09
<u>93</u>	N-CH ₂ CHCO Br	H	H	H	H	1625	241 4,46		295 3,94	380 4,07
<u>95</u>	N-CH ₂ CH ₂ CO	Br	H	Br	H	1690	249 4,56		301 3,68	412 3,72
<u>94</u>	N-CH ₂ CH ₂ CO	Br	Br	Br	Br	1690	255 4,36		301 3,50	440 3,39
<u>96</u>	N-CH=CHCO	Br?		Br?		1640	241 4,49		295 3,97	381 4,10
<u>97</u>	N-CH=CHCO CH ₂ C ₆ H ₅	Br	Br	Br	Br	1635	247 4,37	264 4,48	308 3,87	389 4,15
<u>98</u>	N-CH=CHCO CH ₂ C ₆ H ₅	Br	H	Br	H	1630	247 4,43	261 4,42	299 3,98	384 4,10



Son spectre de R.M.N. pris dans le diméthylsulfoxyde est identique à celui de fig. 7 obtenue pour la cétone éthylénique (66) enregistré dans le même solvant : il est donc manifeste que la solubilisation de cette bromocétone a également conduit à une dégradation de ce produit en (66).

Une autre hypothèse structurale pour ce dérivé monobromé peut être avancée sur la base d'un composé S-bromé : sa déshydragénation en cétone insaturée (66) pouvant s'expliquer par un mécanisme tel que :



mais l'on sait que de tels produits S-bromés sont très stables et ne se décomposent qu'à des températures supérieures à la température ambiante ; par ailleurs, aucune attaque du cycle benzénique n'a pu être observée, permettant ainsi de penser que l'on n'est pas en présence d'un dérivé bromé sur un cycle aromatique.

On doit donc admettre ou être en présence d'un dérivé bromé en position 2 ou d'un composé du type bromhydrate très instable. De toute façon, l'instabilité d'un tel composé ne nous permet pas d'uti-

liser ce produit comme intermédiaire en vue de synthèses ultérieures.

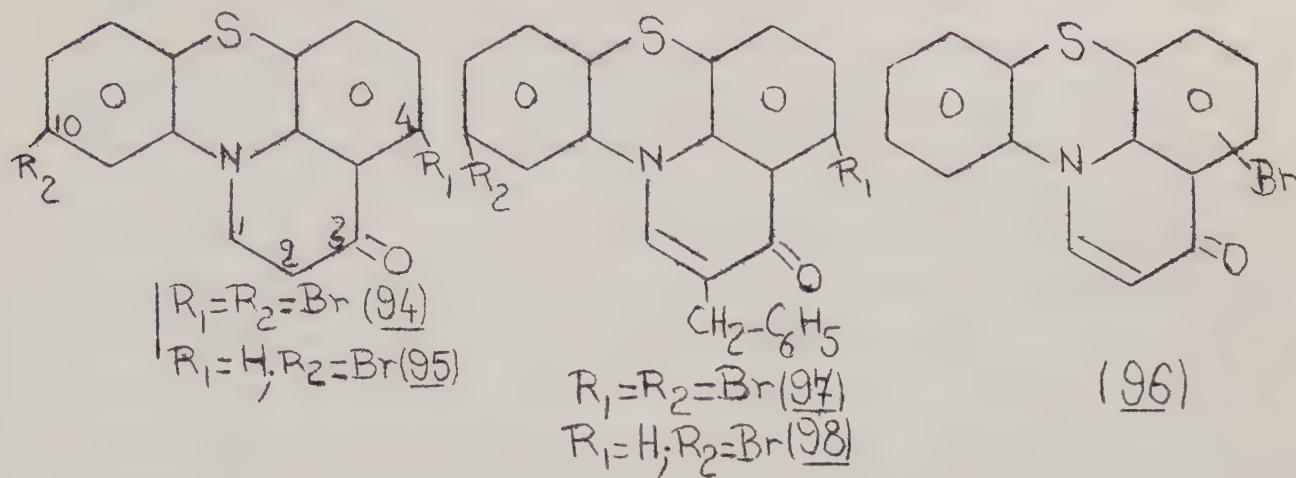
Aussi, avons-nous envisagé la bromation et la cyclisation en une seule étape de l'acide β (phénothiazinyl-10)-propionique¹ au moyen du brome et de l'anhydride acétique en milieu acide acétique. Après séparation du mélange réactionnel d'un premier produit jaune verdâtre de point de fusion élevé (96), on isole encore deux produits du résidu de la réaction par chromatographie sur alumine (voir partie expérimentale).

Les analyses de (95) et (96) montrent que ces deux produits sont des dérivés monobromés, alors que celles de (94) concordent avec celles d'un dérivé dibromé. Les bandes hydroxylées de l'acide d'edépart ont disparu dans les spectres infra-rouges de ces produits montrant ainsi que la cyclisation s'est bien opérée. De plus, les vibrations CO des produits (94) et (95) sont situées à 1685 cm^{-1} , alors que celles du composé (96) est située à 1630 cm^{-1} , montrant que ce dernier doit être vraisemblablement α,β -insaturé.

Par ailleurs, les spectres U.V. de ces trois produits confirment encore les premières hypothèses énoncées (voir tableau XI), Les maxima observés des produits (94) et (95) ont des coefficients d'extinction molaire voisins de ceux de la cétone saturée (64) alors que ceux correspondant à la cétone (96) ont des coefficients d'extinction molaire plus proches de ceux de la cétone α,β -insaturée (66). Il reste à déterminer la place des atomes de brome dans ces trois composés.

Il fallait tout d'abord vérifier pour les composés (94) et (95) que le brome n'était pas fixé en position 2 du cycle pyridinique, puisque dans la cétone cyclique (64) nous avons vu précédemment la réactivité importante attribuable aux atomes d'hydrogène de cette position, alors que l'on sait que la position I est très désactivée. Nous avons dans ce but effectué la condensation de l'aldéhyde benzoïque en milieu basique sur ces trois produits, et nous avons pu obtenir avec (94) et (95), les dérivés benzyliidènes correspondants (97) et (98). Les spectres ultra-violets et infra-rouges de ces composés sont résumés dans le tableau XI, ils montrent encore la migration de la double liaison

exocyclique à l'intérieur du cycle pyridinique, comme nous l'avons précédemment observé pour (73).



Avec (96) nous n'avons pu obtenir de condensation similaire preuve de la présence d'une double liaison en 1,2, dans ce composé. Les dérivés bromés (94 et 95) étaient donc sur les cycles benzéniques et il doit en être de même pour (96). Nous avons alors pu prendre les spectres de R.M.N. de (94) et (95) dans le deutérochloroforme, et nous nous sommes aperçus que dans le spectre du dérivé dibromé (94), le quartet correspondant au couplage à longue distance de l'atome d'hydrogène en 4, était absent, montrant ainsi la présence d'un atome de brome en cette position ; en effet, on sait que les composés tels que les métachloro ou parachloro acétophénone donnent encore un signal pour le proton en α de la substitution acétylée. Un des atomes de brome est donc certainement fixé en position 4. De plus, l'intégration montre que nous avons seulement cinq protons dans le cycle aromatique, ce qui correspond bien à une disubstitution par le brome des cycles aromatiques et enfin, les deux méthylènes du cycle pyridinique sont visibles et centrés à $\tau = 5,94$ pour le méthylène en 1, et à $\tau = 7,13$ pour le méthylène en 2.

Le deuxième atome de brome, par symétrie, doit être fixé en position 10 de l'autre cycle benzénique, ce qui est confirmé par le

spectre de R.M.N. du dérivé monobromé (95). En effet, dans le spectre de (95) on observe à nouveau la présence du quartet correspondant au couplage à longue distance du proton en 4, preuve que le brome est sur le deuxième cycle benzénique, l'intégration montrant la présence de six protons dans le cycle aromatique, alors que les méthylènes sont encore visibles respectivement, à $\tau = 5,98$ pour la position I et à $\tau = 7,15$ pour la position 2. Ce résultat est tout à fait normal, puisque l'encombrement stérique est plus grand pour le cycle benzénique situé du même côté que le cycle pyridinique, aussi la bromation doit-elle d'abord se faire sur le cycle aromatique opposé, la formation du dérivé dibromé devant se faire ultérieurement, le deuxième atome de brome étant dans une position symétrique à celle occupée par le premier atome d'halogène sur le cycle aromatique. Nous devons donc être en présence d'un dérivé monobromé en position 10 et d'un dérivé dibromé en 4,10 .

La structure du 3ème produit (96) s'est avérée plus difficile à définir, car, bien que l'on puisse admettre la présence d'une double liaison en 1,2 du cycle pyridinique, il nous a été impossible de préciser la place exacte de l'atome d'halogène.

De toute façon, avec ces composés, nous n'avions pas encore là, le moyen de substituer le cycle pyridinique, aussi avons-nous été amené à chercher un autre intermédiaire plus valable.

C H A P I T R E V

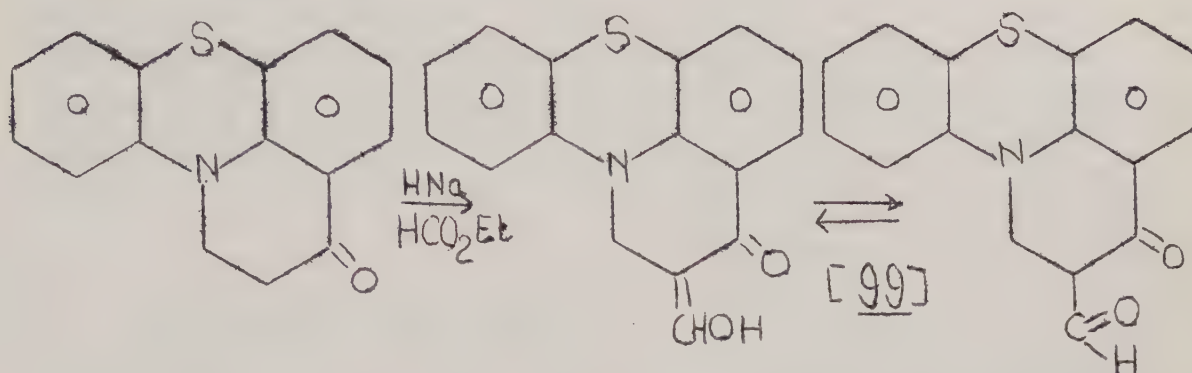
DERIVES DU DIHYDRO-1,2-HYDROXYMETHYLENE-2-3H PYRIDO (3,2,1-k1)PHENOTHIAZINE ONE-3

L'impossibilité d'obtention de dérivés originaux de la phénothiazine par l'intermédiaire de la bromocétone (93) nous a conduit à envisager la préparation d'autres composés possédant des substitutions nouvelles en position 2 du cycle pyridinique. Il semblait également intéressant de tenter des cyclisations entre la fonction carbonylée en position 3 de ce cycle et une chaîne latérale convenablement choisie et greffée en position 2.

Dans ce but, nous avons essayé de préparer un dérivé hydroxyméthylénique en position 2, un tel dérivé étant connu comme apte à fournir des cyclisations entre la position cétonique et la position énolique dans d'autres séries. La synthèse d'un tel composé une fois réalisée, nous avons là un moyen de vérifier la structure des bases de Mannich précédemment synthétisées par condensation de cet éno1 avec des amines appropriées, de façon à rejoindre ultérieurement par des réductions convenables, les produits synthétisés dans le chapitre précédent.

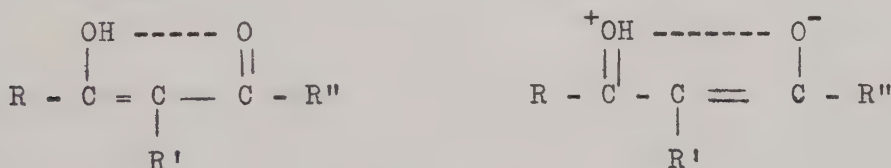
Dans une première étape, nous avons introduit un groupement hydroxyméthylène (99) en essayant diverses méthodes connues dans la littérature (voir partie expérimentale) : il s'est avéré, que le meilleur rendement (88 %) a été obtenu en réalisant la réaction sous atmosphère d'azote en milieu benzénique contenant de l'hydrure de sodium en suspension, avec introduction en deux temps de la cétone saturée (64) puis du formiate d'éthyle. Le produit rouge obtenu après purification

donne une coloration violette avec le chlorure ferrique, caractéristique du groupement énolique.

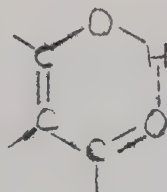


Le spectre infra-rouge de (99) enregistré dans le chloroforme montre nettement que nous avons à faire à un produit énolique, plutôt qu'aldéhydique, car la vibration CO est située à 1650 cm^{-1} . Donc beaucoup plus basse qu'une vibration CO aldéhydique habituellement localisée vers 1725 cm^{-1} . La vibration C = C est présente à 1640 cm^{-1} , preuve de l'existence de la double liaison exocyclique dans ce composé.

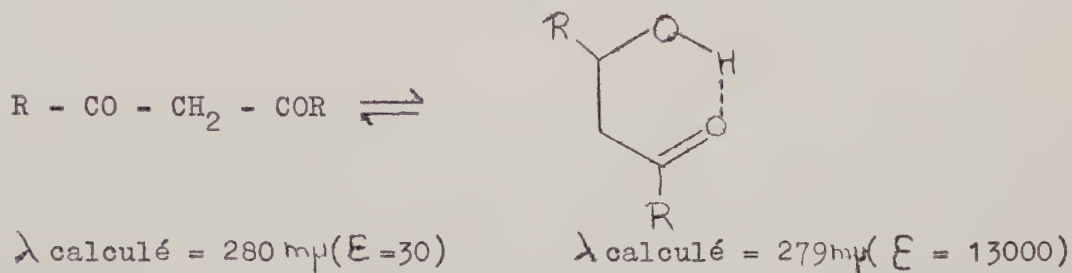
Cette absorption carbonylée déplacée résulte vraisemblablement d'une liaison hydrogène intra moléculaire, le caractère de double liaison du carbonyle étant réduit par résonance



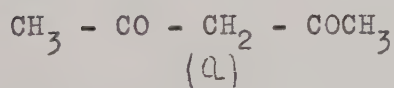
L'hydroxyle OH est visible en une bande large entre 2500 et 3000 cm^{-1} montrant encore l'existence d'une association intermoléculaire dans (99). On doit donc admettre une forte liaison hydrogène pour ce dérivé comme il en est couramment observé dans les β -dicétones qui s'énolisent facilement



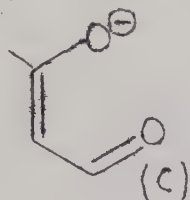
En réalité, les études extensives du degré d'énolisation des β -dicétones et des β -cétoesters, ont montré que dans les systèmes acycliques, l'équilibre est lié à la polarité du solvant dans lequel se trouve le produit énolisable. C'est ainsi que la forme cétone ci-dessous est stabilisée par les solvants qui peuvent fournir des liaisons hydrogènes intramoléculaires avec le soluté.



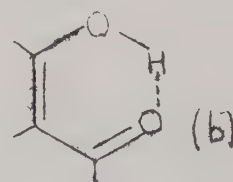
Les études ultra-violettes de tels types de composés permettent de juger des variations du taux d'énolisations dûes au changement de solvant. C'est ainsi que dans l'eau, l'acétyl acétone ($R = CH_3$) montre une absorption à $\lambda = 274$ m μ ($\epsilon = 1500$) correspondant à 15 % d'énolisation, tandis que dans l'hexane, on trouve une valeur de $\epsilon = 12000$ représentant presque intégralement la liaison intra-moléculaire d'une cétone β hydroxy, α - β insaturée. Les spectres ultra-violets de telles dicétones sont donc fonction du degré d'énolisation.



$\lambda_{\max} = 274$ m μ ($\epsilon = 1500$)
dans l'eau



$\lambda_{\max} = 291$ m μ ($\epsilon = 20000$)
dans NaOH N

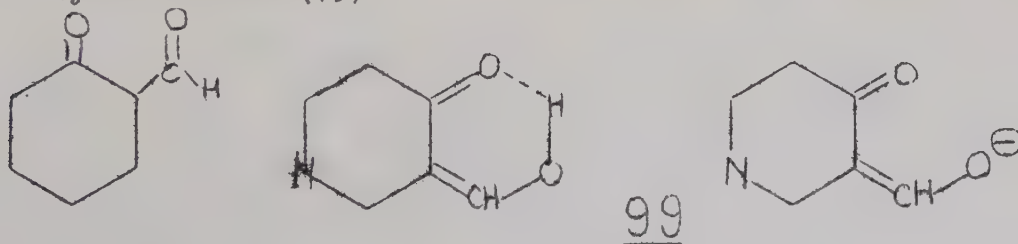


$\lambda_{\max} = 271$ m μ ($\epsilon = 12000$)
dans l'hexane

De plus, l'addition d'une solution de soude déplace le maximum parfois plus loin vers le rouge (c) (74), la naissance de l'ion énolate (c) que l'on observe en solution basique à 282 m μ ($\epsilon \sim 26000$) constituant un moyen sûr de détection de β -dicétone cyclique. On peut signaler également que le spectre ultra-violet de la formyl-2-cyclohexanone, enregistrée dans l'alcool présente un maximum d'absorption à $\lambda = 290$ m μ pour un coefficient d'extinction molaire $\epsilon = 5500$ (75).

Une telle influence du déplacement du maximum par formation d'un ion énolate est également observée avec la substance (99). La figure 13 représente les spectres d'absorption de (99) en solution dans l'alcool et de cette même solution à laquelle on a ajouté quelques gouttes de soude normale (99 a). On voit que la formation de l'ion énolate (courbe 99 a) influence le deuxième maximum qui est déplacé de 304 à 348 m μ , soit de 44 m μ , avec exaltation du coefficient d'extinction molaire ($\log \epsilon$ variant de 3,85 à 4,17), soit une augmentation de ϵ de 7.200 à 14.900). Les premiers maxima sont inchangés et comme nous l'avons vu, caractéristiques vraisemblablement du cycle phénothiazine à 248 m μ . Le troisième maxima est également affecté puisque l'énolisation le fait passer de 418 m μ à 409 m μ avec également augmentation de ϵ ($\log \epsilon$ passant de 3,54 à 3,75, ce qui correspond à une variation de $\epsilon = 3500$ à 5600 environ).

On peut donc admettre que le spectre ultra-violet du produit (99) solubilisé dans l'alcool, correspond à une stabilisation de la forme énolique au moyen d'une chelation renforcée par le solvant, étant donné la valeur observée pour le coefficient d'extinction molaire pour le deuxième maxima, comparable à celle donnée précédemment pour la formyl-2-cyclohexanone (75)



De plus, comme il a été noté précédemment, la formation de l'ion énolate, fait plus que doubler la valeur du coefficient d'extinction molaire pour ce même maxima en la déplaçant vers les plus grandes longueurs d'ondes.

Enfin le spectre de R.M.N. de ce produit, pris dans le deutérochloroforme, confirme la structure énolique de (99) (fig. II). On observe, en effet, deux protons méthyléniques en un seul signal à $\tau = 5,34$, le quartet correspondant au proton aromatique en position 4 est centré à $\tau = 2,28$, le proton éthylénique est à $\tau = 1,96$ et l'hydroxyle est à $\tau = -3,47$. Toutes ces valeurs ne peuvent correspondre qu'à une forme énolique de (99), la forme aldéhydique étant donc à exclure.

Quelques tentatives de cyclisation entre les positions 2 et 3 ont été ensuite réalisées en utilisant le chlorhydrate d'hydroxylamine en milieu acide acétique.

Ce type de réaction a été étudié en 1893 en série acyclique par CLAISEN (76), étendue aux dérivés de la cyclohexanone et de la tétralone par AUWERS (77) et reprise plus récemment par JOHNSON et ses collaborateurs (78, 79, 80) ; ces derniers ont montré que le traitement de β -cétoaldéhydes par l'hydroxylamine donne deux isoxazoles isomères dont un est inactif vis-à-vis du méthylate de sodium, ce qui permet une séparation du cétonitrile qui se forme à partir de l'isomère réactif.

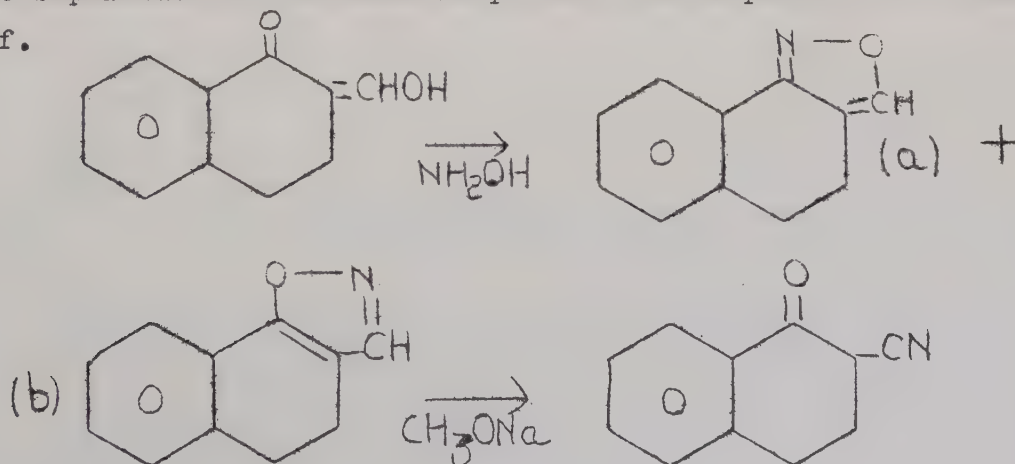


Figure 11.

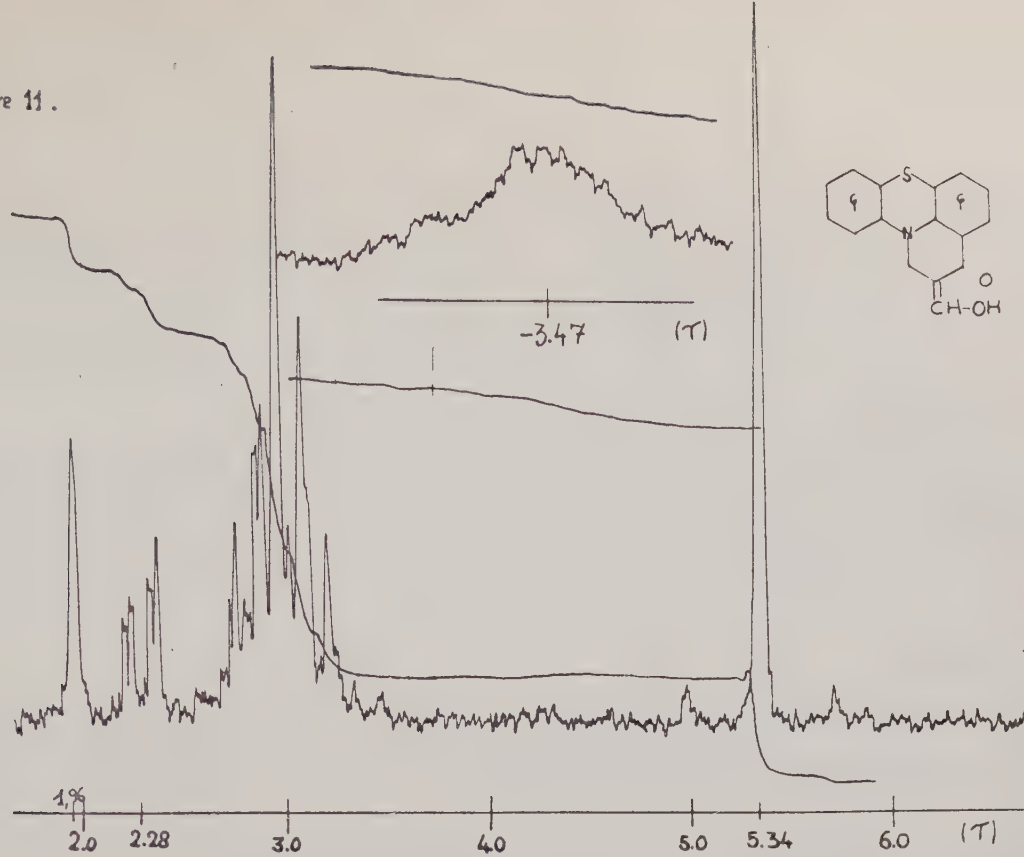
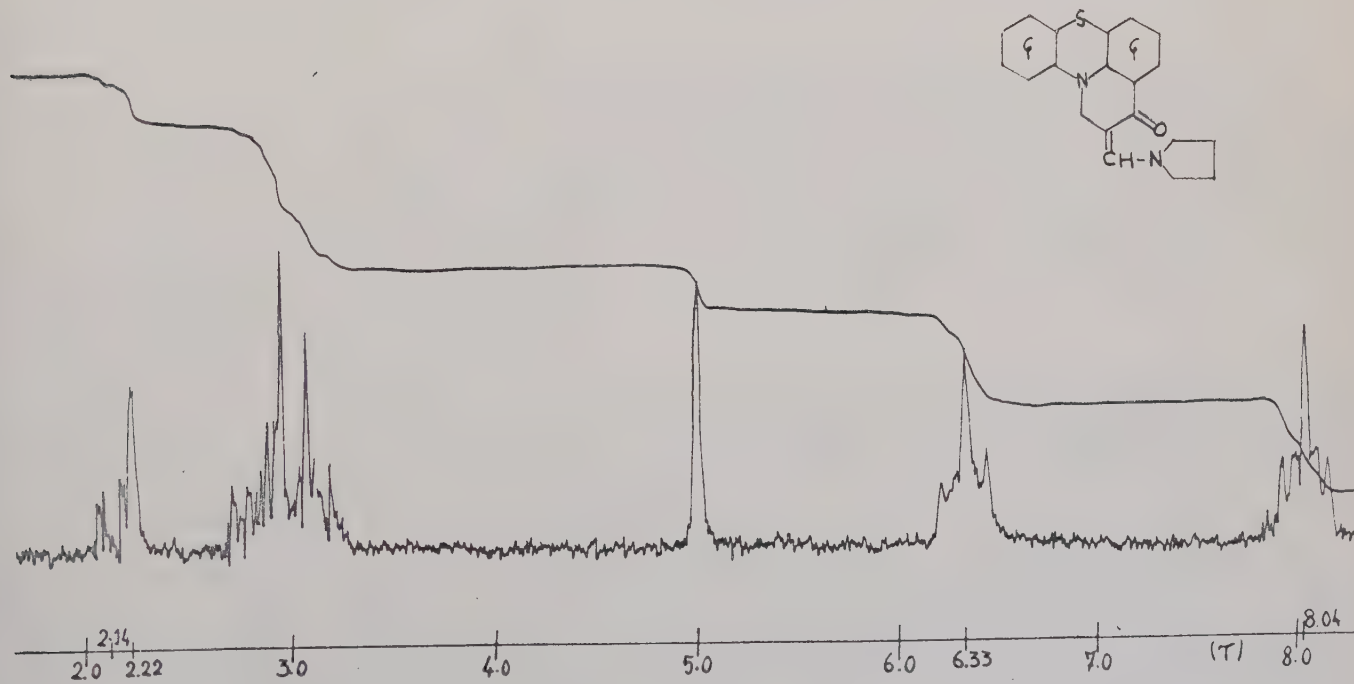


Figure 12.



C'est ainsi que l' α -tétralone donne la cyanocétone avec un rendement de 79 %, l'isoxazole du type (a) étant obtenu avec un rendement de 9 %. De même, la menthone conduit avec un rendement de 57 % au cétonitrile et de 21 % de l'isoxazole stable.

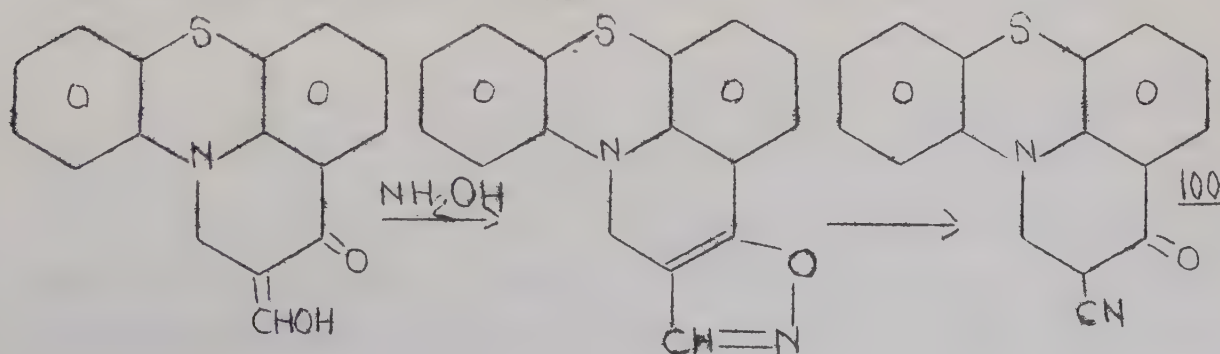
Mais seule la cyanocétone est obtenue à partir du camphre, il en est de même pour les dérivés du phénanthrène ou le cétonitrile est produit avec un rendement de 90 %. Cette réaction a permis à JOHNSON et ses collaborateurs des synthèses très intéressantes.

Cette réaction n'est pas valable pour les dérivés de la cyclopentanone et JOHNSON et SHELBERG (79) ont suggéré l'utilisation d'une telle réaction en vue de l'identification de cycles à 5 ou 6 chaînons.

Il semblait à priori que ce type de synthèse était applicable à l'hydroxyméthylène-cétone (99). La réaction a été menée au reflux de l'acide acétique avec un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine.

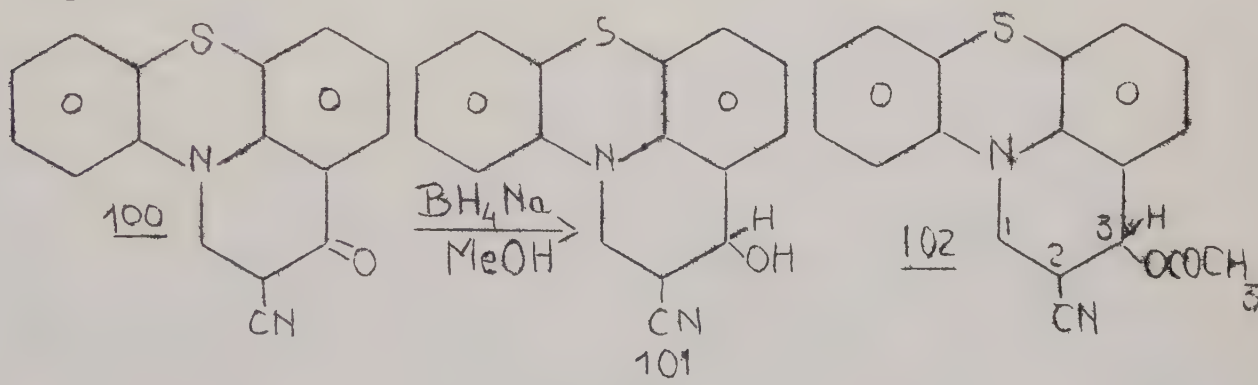
On obtient, après purification, un produit vert jaunâtre, très peu soluble dans les solvants organiques usuels, mais un peu soluble dans l'acide acétique. Son point de fusion est élevé et son spectre infra-rouge montre (KBR), la présence d'une bande carbonyle à 1650 cm^{-1} , une fonction nitrile étant visible à 2240 cm^{-1} , en une bande aigüe d'intensité moyenne.

On doit donc admettre ici que le cas du phénanthrène, il se forme uniquement l'isomère (b) peu stable, qui se transforme au cours de la réaction en cétonitrile (100)



Le spectre ultra-violet de ce nitrile (100) est donné dans le tableau XII, où sont groupés les différents produits étudiés dans ce chapitre, et dont nous verrons les synthèses. On voit nettement que les maxima observés dans (64) (tableau XI) sont sensiblement respectés, avec toutefois une augmentation importante des coefficients d'extinction molaire des deux derniers maxima, ceci étant dû à la présence supplémentaire du nitrile en position 2. Par ailleurs, ces maxima sont à des longueurs d'ondes beaucoup plus proches de celles correspondant à (64) qu'à celles du produit de départ (99), montrant ainsi que la double liaison exocyclique n'est plus présente dans la molécule. L'apparition d'un maxima à $222 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 4,39$ est vraisemblablement due à l'absorption du nitrile dans cette région (voir fig. I).

Ce nitrile (100) peut être réduit progressivement en alcool correspondant par action du borohydrure de sodium en solution méthanolique :



Le spectre infra-rouge (KBr) de l'alcool, (101), ainsi obtenu, signale une bande nitrile à 2250 cm^{-1} , ainsi que l'existence d'une bande large correspondant à un hydroxyle associé entre 3300 et 3400 cm^{-1} .

Cet alcool fournit un acétate (102), par la méthode ordinaire (pyridine-anhydride acétique). Ce qui confirme la présence de la fonction cétonique en (3) dans le nitrile (100). Le spectre de R.M.N. de cet acétate a pu être comparé à celui correspondant à l'alcool (67) qui ne possède pas de substituant en position 2 du cycle pyridinique. Ces deux spectres sont représentés dans les fig. 17 et 18, et ont été enregistrés

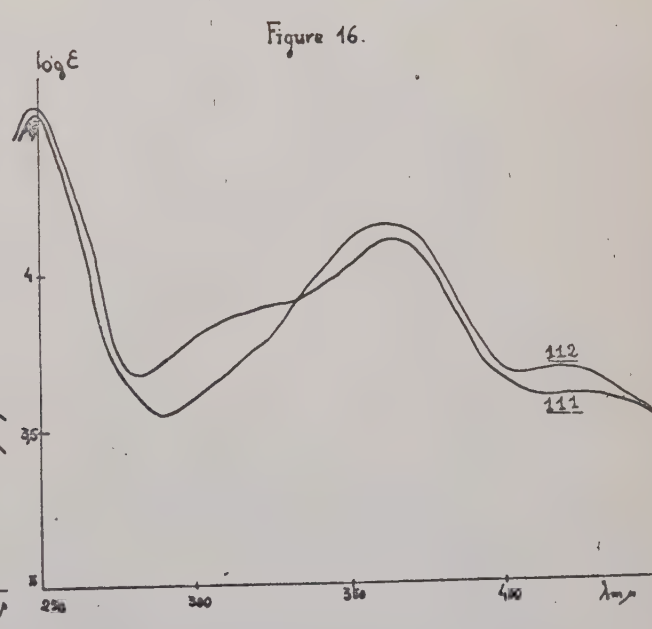
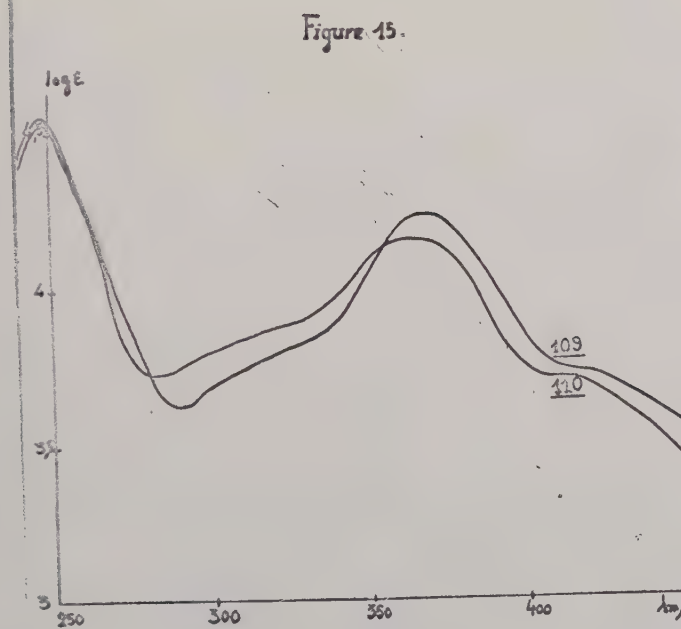
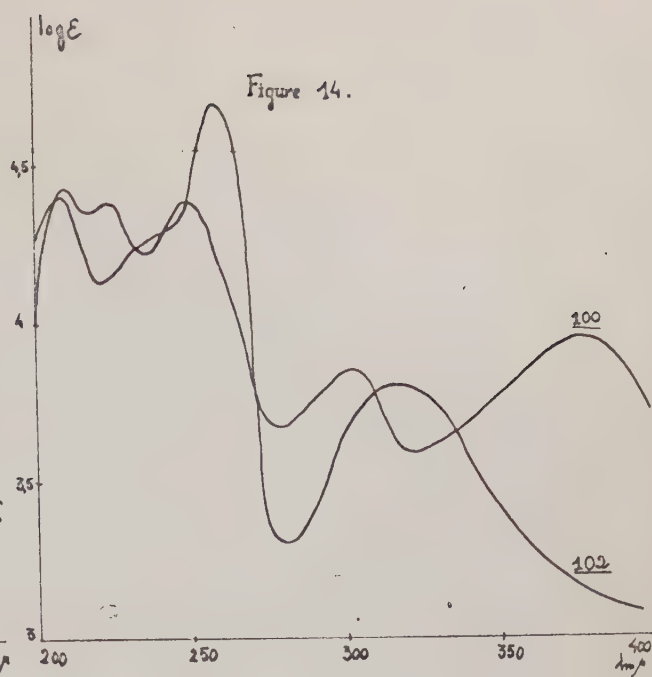
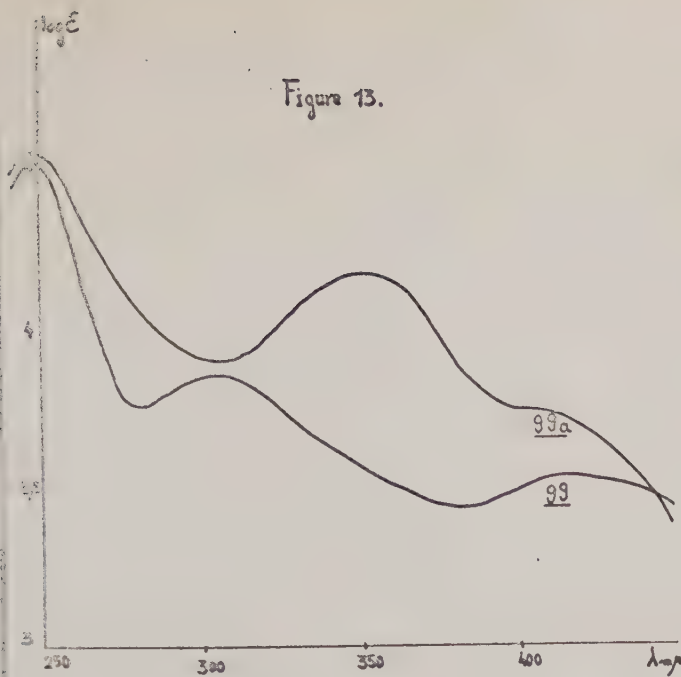


Figure 17.

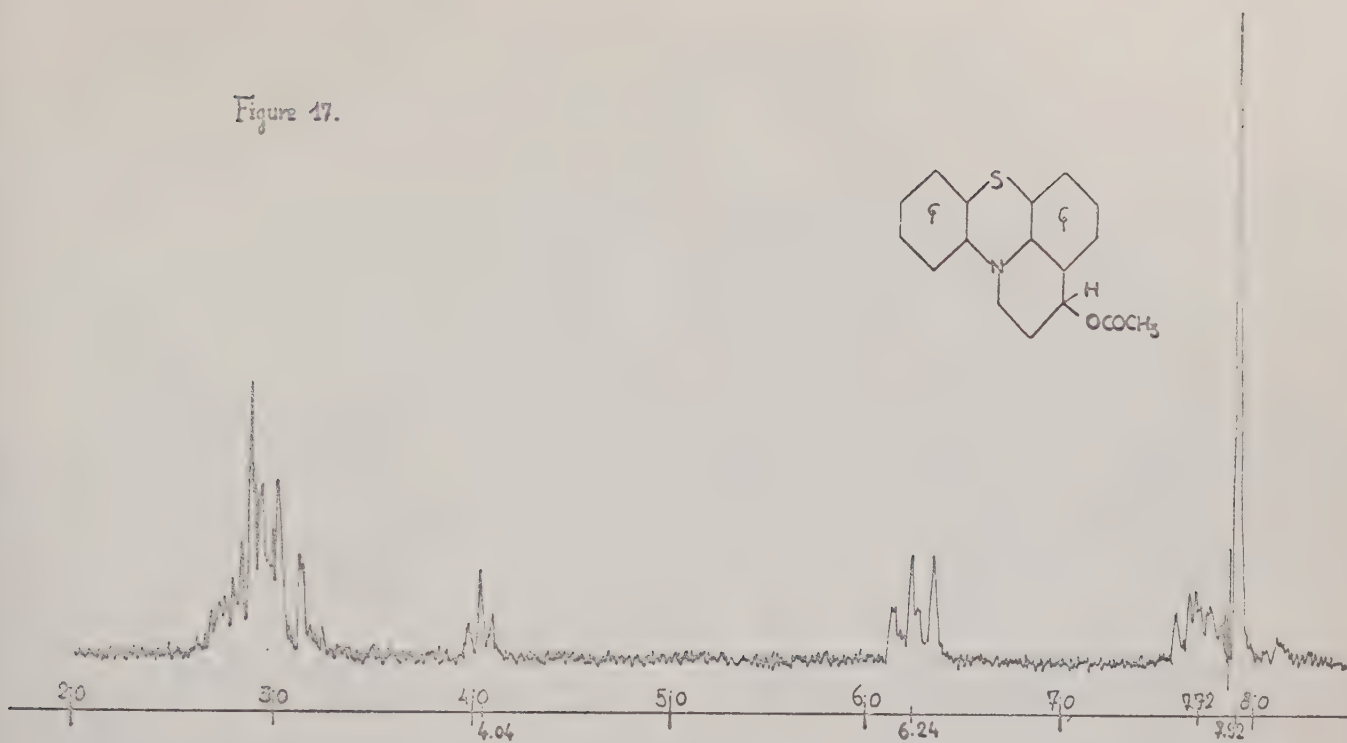
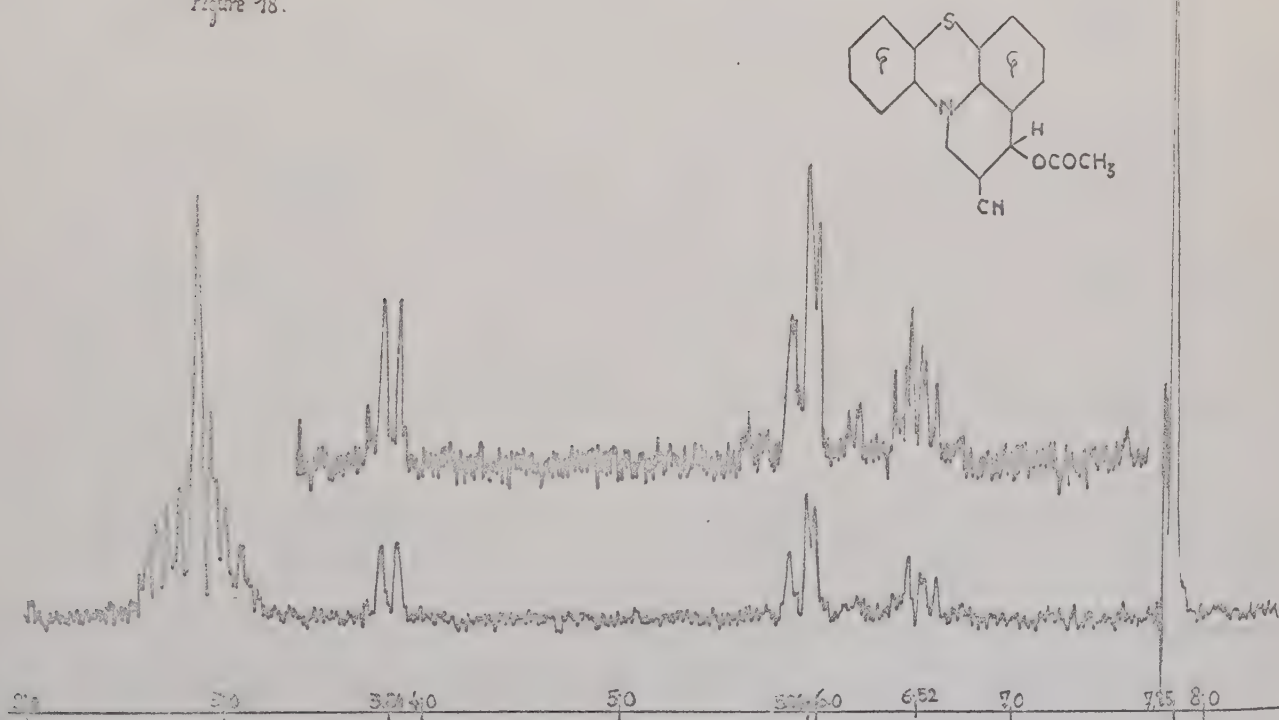
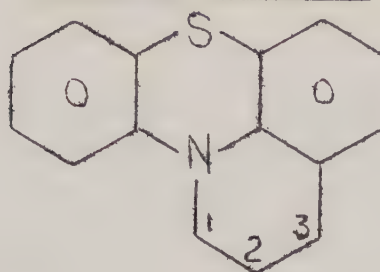


Figure 18.



T A B L E A U X I I



N°	1 2 3	λ_{max} $\log \epsilon$	λ_{max} $\log \epsilon$	λ_{max} $\log \epsilon$	λ_{max} $\log \epsilon$
<u>99</u>	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CHOH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CO}-$		248 4,53	304 3,85	418 3,54
<u>99a</u>	$-\text{CH}_2-\overset{\text{CHO}^-}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{CO}-$		248 4,57	348 4,17	409 3,75
<u>100</u>	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CN}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{CO}-$	222 4,39	248 4,40	302 3,87	378 3,98
<u>102</u>	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CN}}{\underset{ }{\text{CH}}}-\underset{\text{OCOCH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-$	232 4,24	258 4,71	316 3,80	
<u>103</u>	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}}{\underset{ }{\text{C}}}-\underset{\text{O-CO}}{\underset{ }{\text{C}}}=\text{N}$		245 4,44	297 3,88	382 4,04
<u>104</u>	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}}{\underset{ }{\text{C}}}-\underset{\text{O-CS}}{\underset{ }{\text{C}}}=\text{N}$		245 4,49	294 3,87	385 3,95
<u>106</u>	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CHOH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{C}=\text{NNH}_2$		244 4,51	305 4,03	386 4,39
<u>107</u>	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CHOH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{C}=\text{NHNHC}_6\text{H}_5$		244 4,52	300 4,18	386 4,38

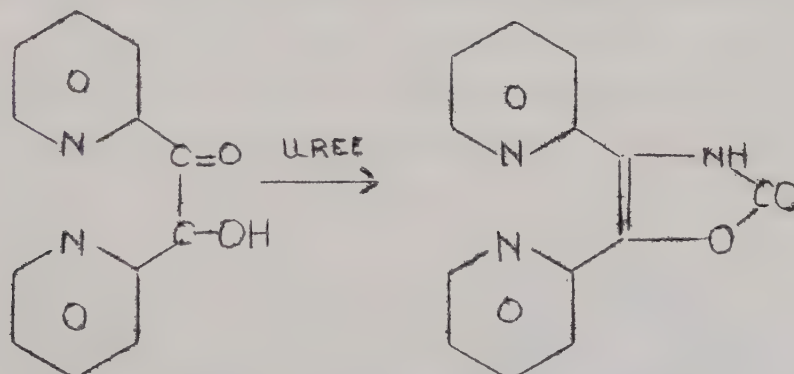
dans le deutérochloroforme ; ils permettent de fixer définitivement la structure du cétonitrile (100).

En effet, le spectre de l'acétate (68) montre que les deux protons en position 1 sortent en un massif centré à $\tau = 6,24$, les deux protons en position 2 étant centrés à $\tau = 7,72$ du fait des couplages plus importants avec les protons en 1 et le proton en 3 ; ce proton en 3 donne un triplet à $\tau = 4,04$.

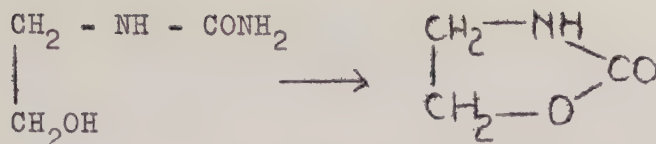
Dans le spectre de l'acétate (102) du nitrile-alcool, on observe le proton en 3 à $\tau = 3,84$, le massif correspondant au proton en 2 à $\tau = 6,52$ et enfin un massif correspondant au proton en 1 à $\tau = 5,96$. On voit donc l'effet très net de déblindage dû au nitrile sur le proton en position 2, ce qui fixe la position de ce groupement.

D'autres tentatives de cyclisation ont été effectuées à partir de la cétone hydroxyméthylène (99) en utilisant successivement, l'urée et la thiourée dans l'acide acétique comme solvant.

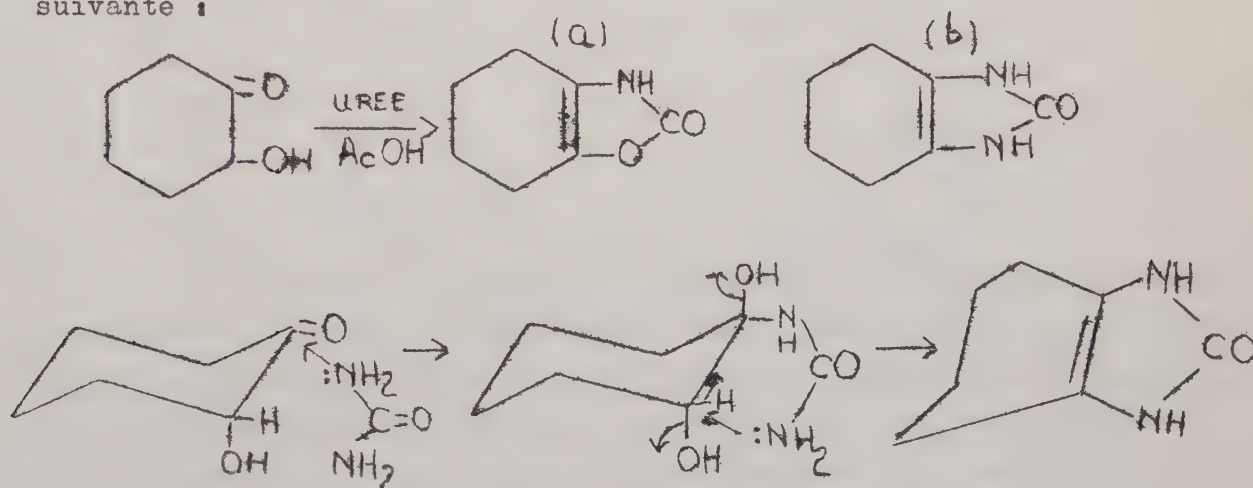
En effet, CRAMER (81) a montré que la condensation de l'urée sur un alcool α -cétonique conduit à une oxazolone indiquant entre autre une réaction de ce type à partir de la dipyridyl-acyloïne.



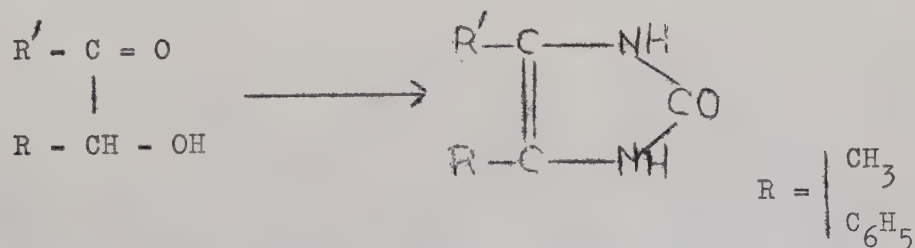
Cette réaction est à rapprocher de la méthode utilisée par FRANCHIMONT et LUBLIN (82) pour obtenir une oxazolidone à partir d'une β -hydroxyéthylurée :



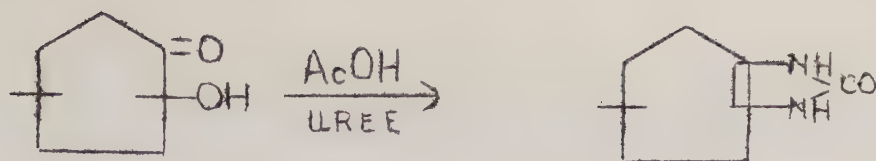
et de l'action de l'urée sur les aminocyclanols, telle que l'ont réalisée MOUSSERON, WINTERNITZ et Mme MOUSSERON-CANET (83). Toutefois, CONDAMINES (84) essayant de préparer la tétraméthylène 4,5 oxazolone, par action de l'urée sur la cyclohexanolone au reflux dans l'acide acétique, n'obtient pas le produit attendu (a), mais avec un bon rendement la tétrahydro-4,5,6,7-benzimidazolone-2 (b), produit de point de fusion élevé, et dont la formation est expliquée par CONDAMINES de la façon suivante :



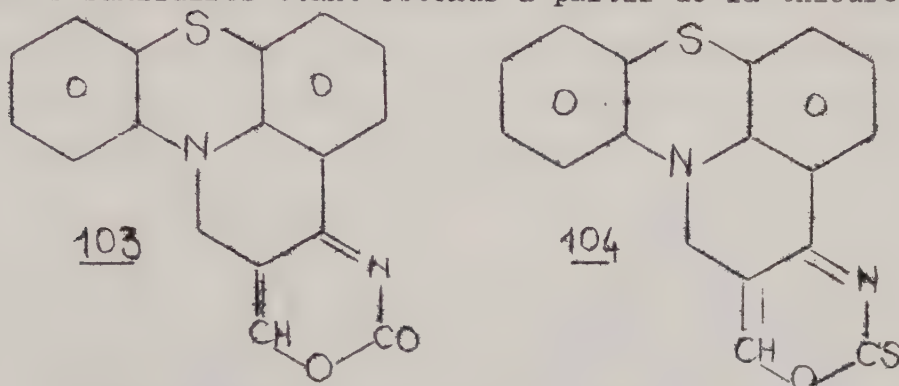
De la même façon, par chauffage avec l'urée en milieu acide acétique, soit de l'acétoïne comme l'a effectué BILTZ (85), soit de la benzoïne comme l'ont réalisé CORSON et FRIEBORNE (86) et DUNAVANT et JAMES (87), on obtient des imidazolones



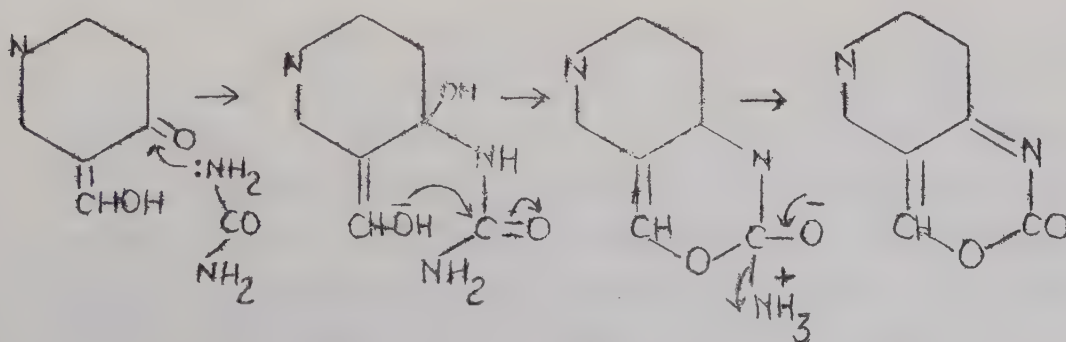
alors qu'en série alicyclique, TREIBS (88) obtient dans les mêmes conditions la pentaméthylène-4,5-imidazolone, à partir de la cycloheptanolone :



Dans notre cas, la condensation de l'urée en milieu acide acétique avec (99) semble conduire à des composés du type oxazines, des produits similaires étant obtenus à partir de la thiourée



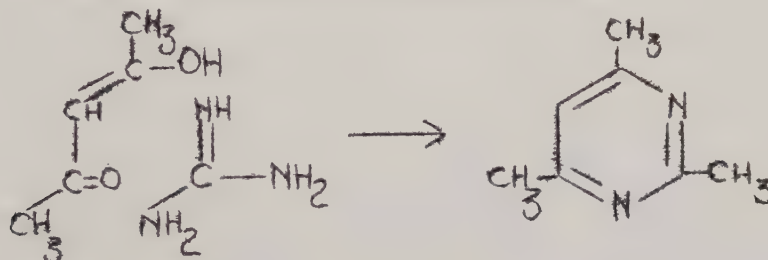
Les analyses confirment la présence de deux atomes d'azote dans les molécules de ces composés. Les spectres ultra-violetts de ces produits (103) et (104) (voir tableau XII) sont assez voisins de celui de (99), avec toutefois un déplacement plus important vers les plus faibles longueurs d'ondes du dernier maxima, avec augmentation du coefficient d'extinction molaire. Les spectres infra-rouges, montrent pour (103) la présence d'un carbonyle à 1680 cm^{-1} , les vibrations $\text{C}=\text{C}$ et $\text{C}=\text{N}$ étant visibles à 1630 et 1665 cm^{-1} . Pour (104) la vibration $\text{C}=\text{O}$ est absente alors que les vibrations $\text{C}=\text{C}$ et $\text{C}=\text{N}$, sont respectivement à 1625 et 1640 cm^{-1} . Le mécanisme suivant peut être envisagé pour la formation de tels composés



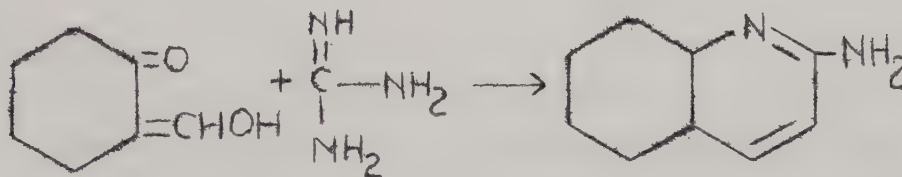
Toutefois, les faibles solubilités de ces produits n'ont pas permis d'étudier si éventuellement, on avait à faire ici à des produits actifs.

Par ailleurs, nous avons tenté des cyclisations en partant d'un sel de guanidine et de la cétone (99).

On sait en effet que les sels de guanidine réagissent aisément sur les cétones comportant en β un groupement carbonylé qui peut être une deuxième fonction cétone ou une fonction ester. Ainsi SUGINO (89) par action du carbonate de guanidine sur le dicéto-2,4-pentane, obtient l'amino-2-diméthyl-4,6-pyrimidine

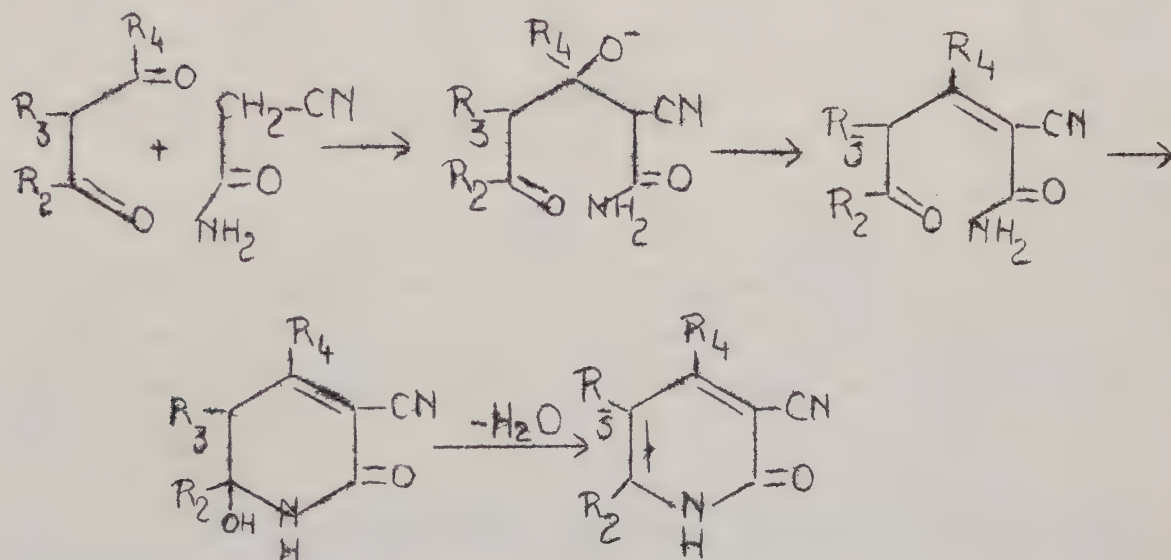


et CONDAMINES (84) faisant réagir du carbonate de guanidine sur l'hydroxyméthylène-2-cyclohexanone, obtient l'amino-2-tétraméthylène-5,6-pyrimidine

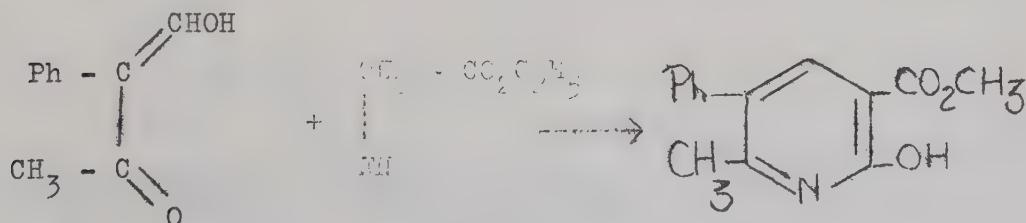


Essayant d'appliquer cette réaction à (99) en présence de chlorhydrate de guanidine avec libération du chlorhydrate par le carbonate de potassium ou par le sodium au reflux dans l'alcool absolu, nous n'avons pu obtenir le dérivé attendu. D'autres tentatives pour obtenir ce produit en une seule étape en partant de la cétone cyclique (64) et en formant le sel de sodium de l'hydroxyméthylène-cétone (99a) au sein du mélange réactionnel se sont également avérées négatives.

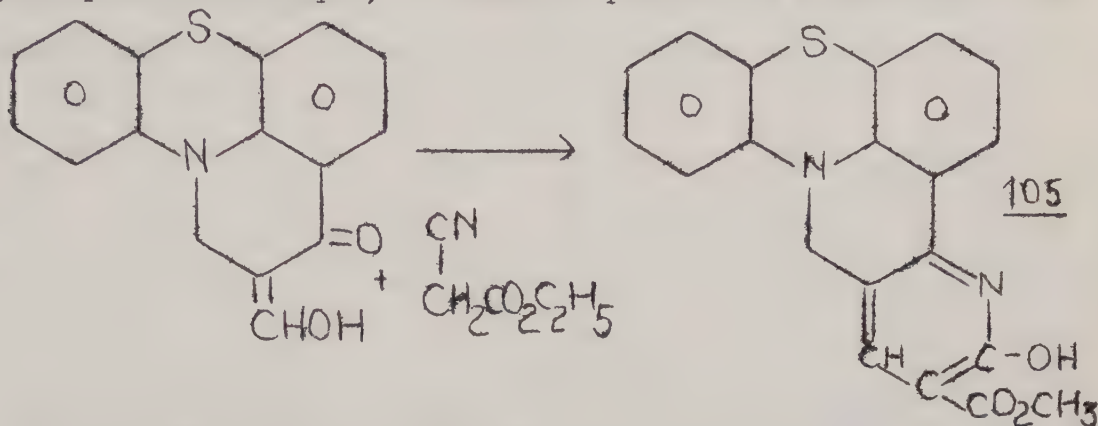
Par contre, une nouvelle tentative de cyclisation en utilisant le cyanoacétate d'éthyle a été positive. En effet, la condensation d'un composé dicarboxylé en 1,3, avec le cyanacétamide est certainement la synthèse la plus communément employée pour la formation de composés pyridiniques. On opère habituellement dans des conditions douces, et l'on a de bons rendements. La pipéridine est généralement utilisée comme catalyseur en milieu alcoolique. Le mécanisme admis peut être représenté par le schéma suivant :



En remplaçant le cyanacétamide par le cyanacétate d'éthyle, la formation de pyridone dans les mêmes conditions est possible (90). La réaction ayant lieu en milieu méthanolique, il y a transestérification, ce qui est assez courant dans la série des dérivés de la nicotine. Ainsi N. PINHAS (91) condensant l'hydroxyméthylène-1-phényl-1-propanone -2, obtient dans ces conditions, l'hydroxy-2-phényl-5-méthyl-6-nicotinate de méthyle



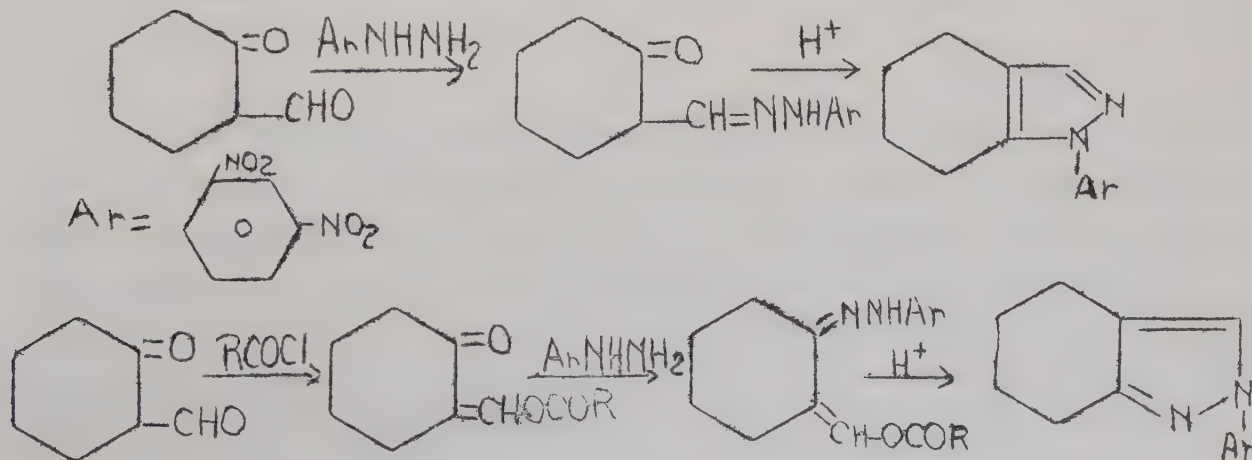
En appliquant cette réaction au composé (99) dans le méthanol en présence de pipéridine et après addition d'acide acétique, on a pu obtenir un dérivé du type nicotinate de méthyle greffé sur le cycle pyridophénothiazinique, la réaction pouvant se schématiser ainsi:



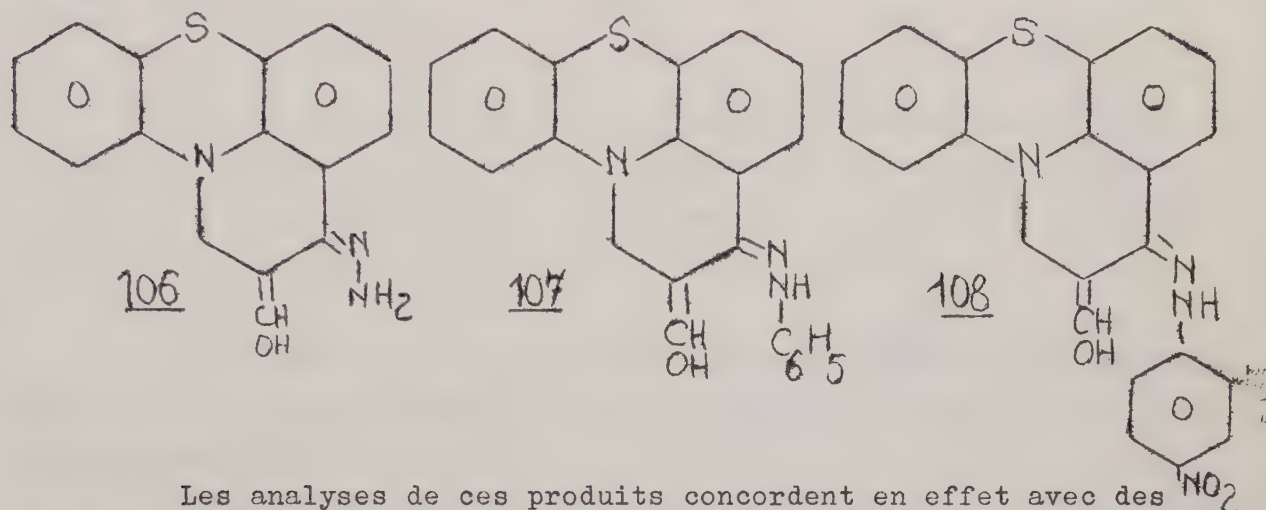
Les analyses concordent avec la structure d'un tel produit ainsi que son spectre infra-rouge qui montre la présence d'un hydroxyle à 3520 cm^{-1} la fonction ester étant visible à 1755 cm^{-1} , ainsi que les vibrations correspondantes aux liaisons C=N et C=C respectivement à 1630 et 1645 cm^{-1} .

Nous avons également essayé de synthétiser des composés du type pyrazole en condensant en milieu alcoolique (99) avec l'hydrate d'hydrazine ou en milieu alcoolique légèrement acidulé par l'acide acétique.

Ainsi BARDOUX (92) et MAURY (93) ont pu préparer à partir des esters d'exoénols de la formyl-2-cyclohexanone, par condensation avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine, les pyrazoles correspondants :



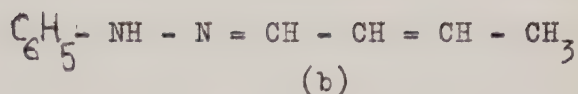
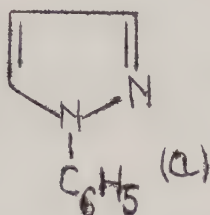
Nous avons tenté d'appliquer ce type de cyclisation à partir de (99) en milieu alcoolique ou en milieu alcool acide acétique. Cependant nous n'avons jamais pu obtenir la cyclisation désirée. De la même manière, la phénylhydrazine ou la 2,4-dinitrophénylhydrazine nous ont conduit comme avec l'hydrazine aux phénylhydrazone, 2,4-dinitrophénylhydrazone et hydrazone correspondantes.



Les analyses de ces produits concordent en effet avec des produits non cyclisés. De plus les spectres infra-rouges de (106), (107) (108), enregistrés dans le chloroforme montrent la disparition de la vibration correspondant aux groupements cétoniques en 3, présente dans le spectre (99) alors que les hydroxyles sont visibles en une bande large entre 3500 et 3600 cm^{-1} , les vibrations $\text{C}=\text{C}$ et $\text{C}=\text{N}$ étant localisées respectivement à 1620 et 1630 cm^{-1} pour l'hydrazone (106), à 1620 et 1610 cm^{-1} pour la phénylhydrazone (107) et à 1630 et 1620 cm^{-1} pour la 2,4-dinitrophénylhydrazone (108) ; les vibrations correspondantes aux groupements aminés étant à 3400 , 3430 cm^{-1} pour (106), à 3450 pour (107) et à 3430 cm^{-1} pour (108).

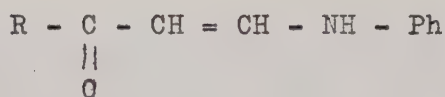
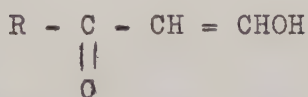
L'absence de cyclisation a été encore confirmée par les spectres ultra-violets des produits obtenus (voir tableau XII) qui montrent bien que ces produits ont des structures d'hydrazones, puisque l'absorption d'un composé du type phényl-1-pyrazole(a) (94) est caractérisée par deux maxima à $206\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,21$) et $255\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,15$), alors que la phénylhydrazone (b) présente trois maxima à $247\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,90$) à $302\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,30$) et à $327\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,33$) ; ces trois der-

nières absorptions étant très voisines de celles obtenues à partir de (106) et (107)

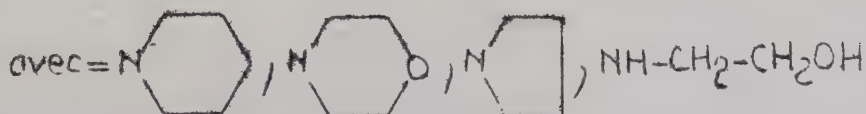
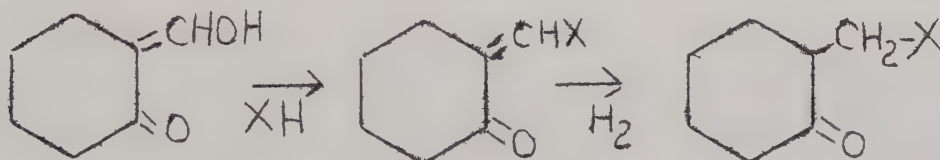


Enfin nous avons pensé rejoindre des résultats obtenus dans la synthèse de bases de Mannich synthétisées en position 2 du cycle pyridinique de la cétone cyclique (64) (chapitre IV) en utilisant la cétone-hydroxyméthylène (99) comme produit de départ.

On sait en effet que l'interaction des dérivés hydroxyméthyléniques de composés cétoniques avec les amines secondaires donne des amino-cétons β -éthyléniques.

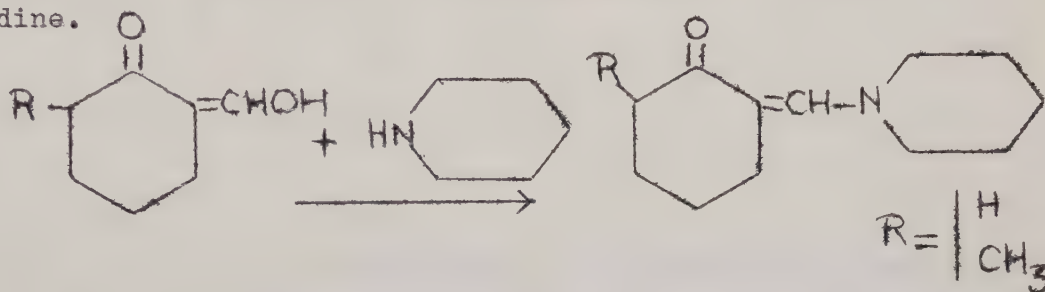


A priori, la réduction des énamines obtenues par condensation des amines précédemment utilisées telles que la pipéridine, la pyrrolidine, la morpholine, l'éthanolamine nous conduira aux bases de Mannich correspondantes dont on pourra faire ultérieurement des chlorhydrates afin de rejoindre et de confirmer les résultats antérieurs.



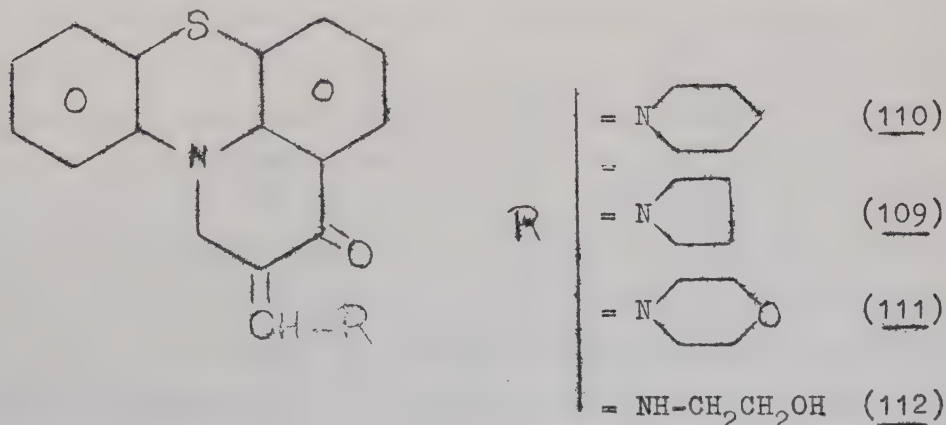
De plus, d'une manière analogue à la cycloacétylation, les énamines permettent en bloquant la fonction carbonyle, d'utiliser la réactivité des fonctions voisines : elles ont souvent été utilisées en ce sens dans de nombreuses synthèses. A ce sujet on peut citer entre autre, les travaux de ANDRE (95), JULIA (96), KOCHETKOV (97), MANNICH (98), BERMAN (99), STORK (100), HUNIG (101), BIRKOFER (102) et KUEHNE (103).

Par ailleurs, dans le but de préparer des cétones α -éthyléniques, plus récemment, Melle CUVIGNY et NORMANT (103) ont étudié la transformation des hydroxyméthylènes-cétones par condensation avec la pipéridine.



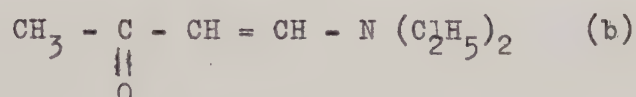
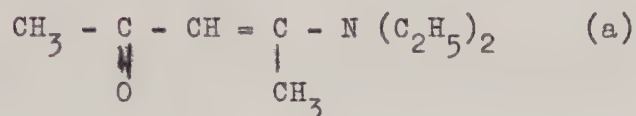
En série stéroïde, ces composés sont bien connus depuis les travaux de HEYL, HERR (104) (105) et JOHNSON, HEYL et HERR (106) qui ont montré que de telles énamines pouvaient facilement être obtenues avec des amines secondaires telles que la pipéridine, la morpholine, la pyrrolidine. On peut encore rapprocher ces résultats de ceux de BRICH et ROBINSON (107) (108), de WOODWARD (109) et de MEIER (110).

Nous avons pu ainsi synthétiser les énamines suivantes :



Les spectres infra-rouges (KBr) et ultra-violet (EtOH) sont résumés dans le tableau (XIII) ci-après, alors que les spectres de R.M.N. (deutérochloroforme) sont représentées par les (fig. 8, 9, 10 et 12).

Les spectres infra-rouges paraissent en accord avec les structures présumées : ils montrent deux bandes à $1650-1652\text{ cm}^{-1}$ et à $1562-1580\text{ cm}^{-1}$ prouvant l'existence d'une fonction cétonique et d'une double liaison. En effet, à ce sujet, NORMANT (103) donne des résultats concernant deux aminocétones (a) et (b) :

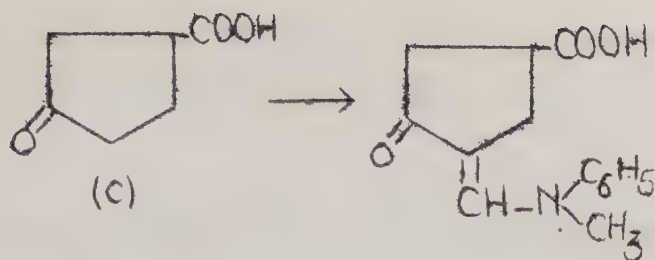


et révèlent l'absence de l'absorption du groupement carbonyle lequel en raison de la conjugaison éthylénique, devrait se trouver vers 1670 cm^{-1} 1690 cm^{-1} .

Par ailleurs, ARNAL (111) obtenant des énamines de la cholestanone-3 à partir de pyrrolidine, morpholine, pipéridine et de diméthylamine, arrive au même résultat, à savoir des bandes d'absorption CO entre 1640 et 1643 cm^{-1} et des bandes C=C entre 1516 et 1534 cm^{-1} . De même les composés (a) et (b) ont des vibrations CO respectivement à 1628 et 1642 cm^{-1} alors que les absorptions C=C sont à 1610 cm^{-1} . Les bandes carbonylées rappellent celles des amides substitués, abaissées du fait de la conjugaison, les composés (a) et (b) pouvant être considérés comme des vinylogues d'amides. Des amino-cétones (a) et (b) comme les énamines de la cholestanone-3, possèdent donc un groupe carbonyle désactivé par le reste dialcoylaminé. Cette désactivation a été notée dans la synthèse de la sarcomycine par SHEMIAKIN (112) : il constate que l'introduction du groupe N-méthyl-anilinométhylénique en α de la fonction cétone dans le composé (c) désactive fortement la fonction carbonylée à tel point que dans les conditions ordinaires, la condensation de Mannich sur l'autre position (d) est impossible.

T A B L E A U XIII

N°	CO _{cm} -1	C=C _{cm} -1	$\lambda_{\max} \log \epsilon$	$\lambda_{\max} \log \epsilon$	$\lambda_{\max} \log \epsilon$	$\lambda_{\max} \log \epsilon$	$\lambda_{\max} \log \epsilon$
<u>99</u> (CH ₃ Cl)	1650	1640		248 4,53	304 3,85		418 3,54
<u>109</u>	1650	1562	228 4,23	249 4,54	309 3,74	368 4,23	418 3,73
<u>110</u>	1652	1570	230 4,25	248 4,55	309 3,84	365 4,15	418 3,69
<u>111</u>	1652	1580	230 4,22	248 4,55	305 3,84	362 4,11	418 3,63
<u>112</u>	1650	1570	228 4,20	249 4,53		359 4,15	418 3,69
<u>113</u>			235 4,05	261 4,58		321 3,78	



Nous pouvons donc considérer nos énamines, étant donné les résultats obtenus dans l'infra-rouge comme des vinylogues d'amides, dont on peut envisager les formes actives ci-dessous, suivant la mobilité des électrons libres de l'atome d'azote.



Par ailleurs, le spectre infra-rouge (KBr) de (112), s'il ne montre pas distinctement la présence de la fonction alcool-primaire, donne une vibration NH à 3350 cm^{-1} . De plus, on constate que l'effet de cycle des amines sur le groupe cétonique est nul, mais se fait sur la bande de la double liaison d'une manière plus accentuée dans le sens morpholine, pipéridine, pyrrolidine.

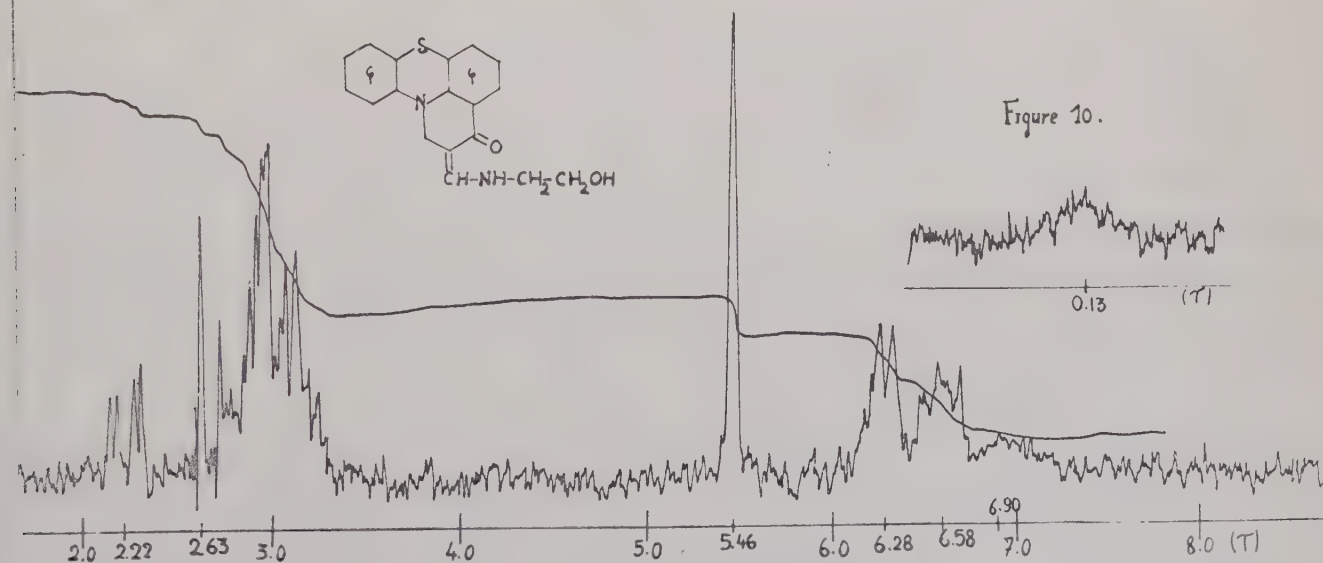
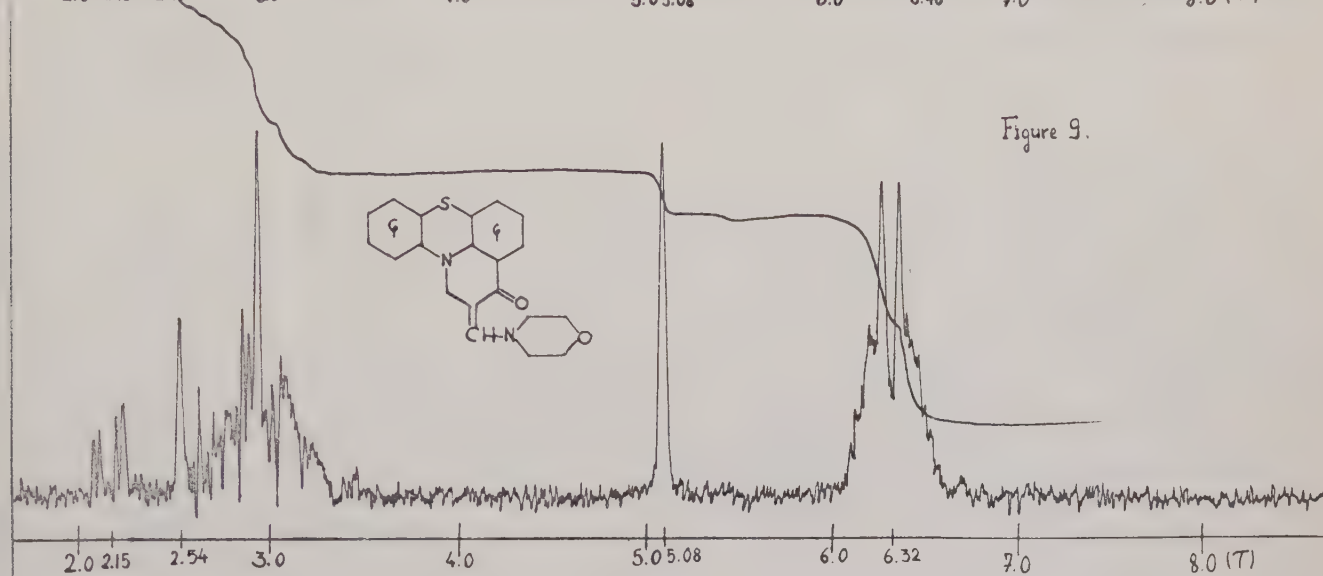
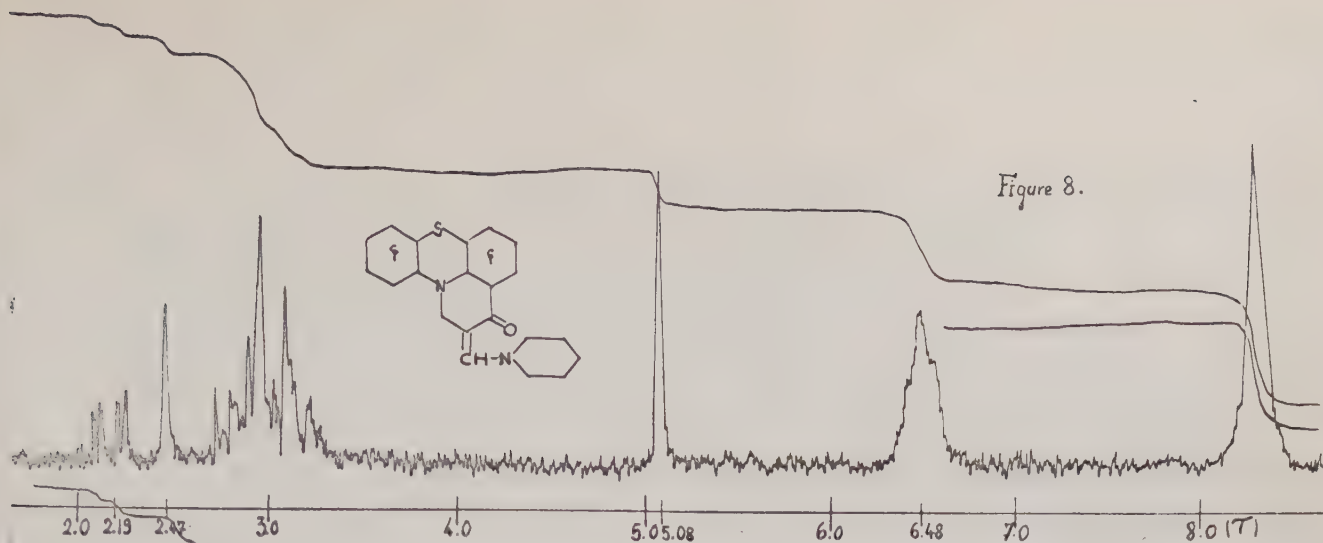
Du point de vue ultra-violet, on voit que l'absorption intéressante et caractéristique de ce type de composé est située à $359\text{-}368\text{ m}\mu$ avec un point d'inflexion entre 304 et $309\text{ m}\mu$. On peut remarquer que pour le maximum à $359\text{-}368\text{ m}\mu$, on observe un effet bathochrome dans le sens morpholine, pipéridine, pyrrolidine dû uniquement au changement du cycle du groupement aminé. La comparaison des spectres ultra-violet des énamines avec la cétone hydroxyméthylénique de départ (99) permet de voir que si dans l'ensemble les maxima observés pour (99) sont conservés, il y a apparition de deux nouveaux maxima à $228\text{-}230\text{ m}\mu$ et $359\text{-}368\text{ m}\mu$, caractéristiques des énamines synthétisées (voir fig. 15 et 16).

L'étude de R.M.N. dans le deutérochloroforme permet de vérifier définitivement la structure des énamines synthétisées (voir fig. 8, 9, 10, 12) :

L'énamine (109) (fig. 12) montre la présence de deux protons en position 1 du cycle pyridinique à $\tau = 5,00$, et celle des quatre protons méthyléniques du cycle pyrrolidinique situé sur les deux carbones terminaux de ce cycle à $\tau = 8,04$, alors que les quatre autres protons méthyléniques les plus proches de l'azote pyrrolidiniques sont plus déblindés et situés à $\tau = 6,33$. On observe également le proton éthylénique à $\tau = 2,22$ et la présence du quartet correspondant à la présence du proton aromatique en position 4 centré à $\tau = 2,14$, montrant ainsi que la fonction cétone en position 3 du cycle pyridinique est toujours présente.

L'énamine (110) (fig. 8) permet d'affirmer définitivement la place des protons du cycle pipéridinique et par là-même celle des protons du cycle pyrrolidinique correspondant à l'énamine (109), puisque l'intégration de ce spectre montre la place des six protons les plus éloignés de l'azote à $\tau = 8,30$ et de quatre protons, qui sont donc les plus proches de cet azote pipéridinique à $\tau = 6,48$. Par ailleurs, les deux protons du cycle pyrrolidinique en position 1 sont légèrement plus blindés que les précédents $\tau = 5,08$, le proton éthylénique de la double liaison exocyclique apparaissant à $\tau = 2,47$, le quartet correspondant au proton aromatique en 4, étant toujours présent et centré à $\tau = 2,19$.

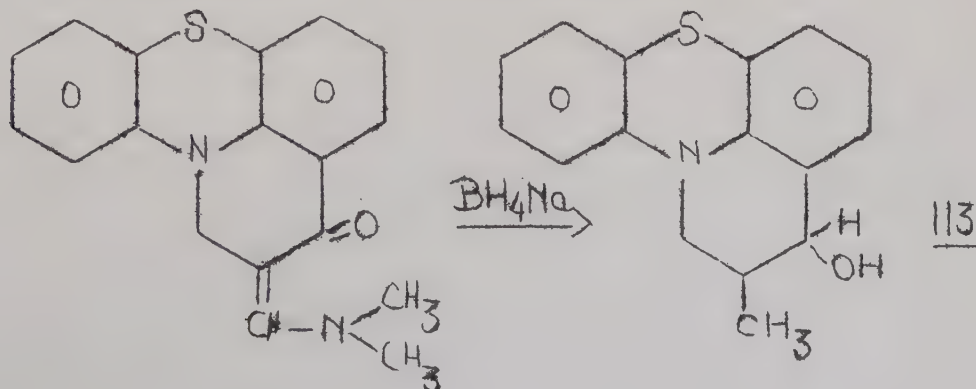
Le passage du cycle pipéridinique au cycle morpholinique (fig. 9) se traduit surtout par un déblindage pratiquement identique pour les huit protons de ce dernier cycle, ceci étant dû à la présence simultanée de l'azote et de l'oxygène dont on connaît les effets sensiblement voisins. On observe de ce fait deux massifs presque symétriques centrés à $\tau = 6,32$. Les deux protons en 1 du cycle pyridinique sortent au même champ que dans le composé pipéridinique à $\tau = 5,08$. Le proton éthylénique sortant à $\tau = 2,54$ alors que l'on trouve à $\tau = 2,15$, le quartet correspondant au proton aromatique en position 4.



Enfin , le spectre du dérivé obtenu à partir de l'éthanolamine (fig. 10) (112) permet de voir que le groupement aminé sort à $\tau = 0,13$, alors que le proton hydroxylique est à $\tau = 6,90$. De plus, les deux protons en α de l'hydroxyle sont à $\tau = 6,58$, alors que les deux autres situés en α NH sortent à $\tau = 6,28$. Le quartet correspondant au proton aromatique en 4 est centré à $\tau = 2,22$. Le proton éthylénique est à $\tau = 2,63$. La variation la plus importante est observée pour les deux protons du cycle pyridinique qui sont à $\tau = 5,46$, donc nettement plus blindés que les protons correspondant aux trois premiers produits précédemment synthétisés.

Il suffit ensuite de réduire les doubles liaisons exocycliques pour obtenir les bases de Mannich préparées dans le chapitre IV. Des résultats notables ont été apportés à ce sujet par MEIER (110) et ARNAL (111) qui ont réussi à réduire des composés du type précédent obtenus respectivement à partir de l'énamine pyrrolidinique, de l'hydroxyméthylène-2-testostérone et d'énamines variées, préparées à partir de l'hydroxyméthylène-2-cholestanone, par l'hydrure d'aluminium-lithium dans le tétra-hydrofurane.

Nous avons appliqué ce type de réaction aux énamines précédemment préparées, mais nous n'avons pu obtenir les amines correspondantes. Des réductions en milieu méthanoliques par le borohydrure de sodium, n'ont pas donné comme précédemment les résultats attendus, mais nous ont conduit à isoler après purification le dihydro-1,2-méthyl-2-3H-pyridine (3,2,1-kl) phénothiazine-ol-3 (113) identifié par son spectre infra-rouge (KBr), son analyse et son spectre ultra-violet.



La réduction du groupement cétonique en position 3 était évidente, puisque nous avons vu la facilité avec laquelle la cétone saturée (64) est réduite en alcool (67) par le borohydrure de sodium ou l'hydrure d'aluminium-lithium.

L'analyse des produits obtenus après réduction, montrant la disparition d'un atome d'azote, prouve que le groupement aminé n'est plus présent dans la molécule. Le spectre infra-rouge (KBr) montre bien la disparition de la bande du carbonyle ainsi que l'apparition d'une vibration OH en une large bande centrée à 3500 cm^{-1} .

De plus, le spectre ultra-violet (voir tableau XIII) laisse apparaître une absorption identique à celle observée pour l'alcool (67) dans lequel le type acétophénone est supprimé.

Nous pensons donc que la réduction s'étant réalisée, il y a eu rupture de la chaîne latérale au niveau de l'azote des groupements aminés avec formation de l'alcool (113).

C O N C L U S I O N

La première partie de notre exposé a été consacrée à des généralités qui ont permis de situer exactement l'activité des composés phénothiaziniques. En particulier, la responsabilité de cette activité a été attribuée à la chaîne amino-propyleliée à l'azote du cycle de la phénothiazine ; l'introduction de substituants dans les cycles aromatiques, ne faisant que modifier plus ou moins légèrement les effets pharmacologiques observés pour les produits correspondants non-substitués.

Nous avons, dans une deuxième partie, envisagé la synthèse de nouveaux composés disubstitués en position 3 et 7 et monosubstitués en position 2 par des groupements acétylés et comportant une chaîne propionitrile en position 10. A cet effet, les conditions de la réaction de Friedel et Crafts appliquée aux dérivés acylés et alcoylés sur l'azote ont été étudiées et ont permis de généraliser les résultats obtenus par A. CASADEVALL à la série du B (phénothiazinyl-10) propionitrile. Les spectres ultra-violets des composés ainsi synthétisés ont permis de confirmer les structures des produits obtenus.

Dans la troisième partie, nous avons étudié une nouvelle réaction de cyanométhylation appliquée à la série de la phénothiazine. Elle nous a permis d'obtenir un certain nombre de dérivés intéressants susceptibles de servir d'intermédiaires dans la préparation de composés actifs du type amino-éthyl-10-phénothiazines. Des préparations de dérivés à partir de ces produits cyanométhylés ont été réalisées, ainsi que les essais de cyclisation en composés du type pyrrolo-phénothiazines, à partir de l'acide (phénothiazinyl-10) acétique.

Le passage à l'acide homologue supérieur est réalisé dans le chapitre IV et a permis par cyclisation de préparer la dihydro-1,2,3H-pyrido (3,2,1-kl) phénothiazine-one-3 qui est un intermédiaire très intéressant dans des préparations de composés actifs. La réactivité de la position 2 du cycle pyridinique de ce composé a été utilisée pour préparer un certain nombre de dérivés en cette position. Des réactions de Mannich appropriées ont permis le passage à des amino-cétones actives dont le meilleur représentant est le produit (82).

Enfin dans la cinquième partie, nous avons réalisé des cyclisations entre la position 2 et la position 3 cétonique, à partir d'un composé hydroxyméthylénique en 2, lui-même préparé en utilisant la cétone cyclique précédente comme produit de départ. Ce dérivé a été également utilisé pour obtenir un certain nombre d'énamines qui n'ont pas permis toutefois de rejoindre les résultats trouvés dans le chapitre précédent concernant les amino-cétones actives.

Nous verrons en fin de ce travail, les principaux résultats pharmacologiques observés pour les composés synthétisés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Conditions expérimentales

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire et n'ont pas été corrigés. Ils ont été pris à l'aide de l'appareil à point de fusion "Melt-Temp". Les spectres Infra-rouges ont été enregistrés sur un appareil Beckmann I.R.4 . Les échantillons ont été préparés à partir de pastilles de bromure de potassium aux concentrations habituelles (2mg de produit pour 250 mg de KBr) ou par dissolution dans le chloroforme ou dans le tétrachlorure (40mg de produit à analyser pour 0,5 ml de solvant) ; Les spectres ultra-violet ont été effectués dans l'alcool comme solvant sur un appareil Beckmann D.K.1 ; Les spectres de R.M.N. ont été obtenus au moyen d'un appareil Varian A60, le deutérochloroforme a été utilisé comme solvant et le T.M.S. comme référence interne. Le diméthylsulfoxyde a été employé dans les cas de faibles solubilités de certains produits. Les glissements chimiques sont donnés en valeurs de τ ; Les micro-analyses ont été effectuées dans les services de microanalyses du C.N.R.S., à l'E.N.S.C.M.

Nous remercions ces différents services pour leur aide précieuse.

C H A P I T R E I I

ACETYL-10-PHENOTHIAZINE (4)

On chauffe à reflux, pendant 2 h., 50 g de phénothiazine (0,25 mole) avec 100 ml d'anhydride acétique. La solution se colore fortement en vert. Au bout de ce temps, on arrête le chauffage et laisse refroidir. L'acétyl-10-phénothiazine se sépare de la solution sous forme de prismes courts et épais. On cristallise dans l'alcool à 95° ou, ce qui est mieux, dans le propanol. On l'obtient alors en cristaux incolores :

Rendement = 90% (72g)

F = 199° (littérature F=198°) (56)

Analyse : C₁₄H₁₁ NOS Calc. % N 5,80

(241) Tr. 5,78

U.V. (alcool)

$\lambda_{\max.} = 229 \text{ m}\mu$ $\log. \epsilon = 4,32$ $\lambda_{\max.} = 262 \text{ m}\mu$ $\log. \epsilon = 3,99$

I.R. (KBr) $\nu(\text{CO}) = 1670 \text{ cm}^{-1}$

PROPIONYL-10-PHENOTHIAZINE (5)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on introduit 19,6 g de phénothiazine et 12,1 g d'anhydride propionique. On chauffe progressivement de façon que l'acide propionique formé distille au fur et à mesure de la réaction. La température interne du mélange réactionnel passe de 160° au début, à 100° en fin d'opération, qui demande en tout 4 à 5 h. Le chauffage terminé, on verse le produit fondu dans un bécher et on y ajoute peu à peu, en agitant 210 ml d'éther de pétrole. Le propionyl-10 phénothiazine cristallise. On essore le solide et on le sèche sous vide.

Rendement : 20,4g (94%)

par cristallisation dans l'alcool absolu on obtient des cristaux incolores : $F = 91-92^{\circ}$ (littérature $F=89^{\circ}$) (37), (113)

Analyse : $C_{15}H_{13}NOS$: Calc. % N 5,45
(255) Tr. 5,41

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1680 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool)

$\lambda_{\text{max.}} = 227 \text{ m}\mu$ $\log.\epsilon = 4,36$; $\lambda_{\text{max.}} = 259 \text{ m}\mu$; $\log.\epsilon = 3,98$

BENZOYL-10-PHENOTHIAZINE (6)

Un demi-litre de benzène anhydre contenant 50 g de phénothiazine et 70 g de chlorure de benzoyle est refluxé une heure environ. Après distillation du benzène, le précipité restant est essoré, lavé avec de l'eau et recristallisé successivement dans le benzène-éther de pétrole et dans l'alcool à 95° . On l'obtient en aiguilles incolores plates :

Rendement = 79% (60g)

$F = 174^{\circ}$ (littérature $F=173^{\circ}$) (39), (37)

Analyse : $C_{19}H_{13}NOS$ Calc. % N 4,52
(303) Tr. 4,62

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1670 \text{ cm}^{-1}$

FRAENKEL (43) qui l'avait synthétisé auparavant donne comme point de fusion $F=170^{\circ}$. On peut vérifier que ces trois acyl -10-phénothiazines (4), (5), (6) par action de la potasse alcoolique à chaud régénèrent la phénothiazine.

DIACETYL-2, 10-PHENOTHIAZINE (7)

A 9,64 g (0,04 mol) de chlorure d'aluminium en poudre, et 50 ml de sulfure de carbone dans un ballon de 100 ml, on ajoute sous agitation à température ambiante 4,5 g (0,044 mol) d'anhydride acétique. Quand l'addition est terminée, la suspension est chauffée au reflux du sulfure de carbone pendant sept heures, tandis qu'une intense coloration brun-rouge apparaît progressivement. Après refroidissement dans la glace le complexe chloro-aluminique insoluble est séparé par décantation du sulfure de carbone et décomposé avec les précautions habituelles par le mélange glace-acide chlorhydrique concentré.

Le résidu pâteux de la décomposition est extrait à l'éther et séparé : ainsi une très faible quantité d'acétyl-10-phénothiazine, non entrée en réaction. La solution étherée est lavée abondamment à

l'acide chlorhydrique diluée, à l'eau, avec une solution de soude diluée, et enfin à l'eau jusqu'à neutralité. La solution étherée jaune pâle séchée sur sulfate de sodium sec abandonne par distillation 10,7 g d'un résidu jaune visqueux qui cristallise lentement. La recristallisation dans l'alcool-acétone, fournit de fins cristaux prismatiques incolores; en général, le produit brut de la réaction est suffisamment pur pour les réactions ultérieures :

Rendement = 94,5% (10,7 g)

F = 106° (littérature F=106°) (37)

Analyse : $C_{16}H_{13}NO_2S$	Calc. %	N	4,95
(283)	Tr.		4,88

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1675 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}} = 228 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,40$; $\lambda_{\text{max.}} = 252 \text{ m}\mu$
 $\log \epsilon = 4,27$; $\lambda_{\text{max.}} = 304 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 4,00$

ACETYL-2-PROPIONYL-10-PHENOTHIAZINE (13)

La réaction est effectuée dans les mêmes conditions que précédemment à partir de 6,4 g (0,025 mol) de propionyl-10-phénothiazine, 1,34 g de chlorure d'aluminium en poudre, 2,8 g d'anhydride acétique (0,0275 mol) dans 125 ml de sulfure de carbone.

Après un traitement identique au précédent et extraction à l'éther, on obtient 7,4 g d'éthylène-2 propionyl-10-phénothiazine qui cristallise dans l'alcool éthylique ou l'acétate d'éthyle en petits grains incolores.

Rendement quantitatif : 7,4 g

F = 128° (littérature F=128°) (37)

Analyse : $C_{17}H_{15}NO_2S$	Calc. %	N	4,71
(297)	Tr.		4,59

I.R. (KBr) $\nu(CO) : 1670 \text{ cm}^{-1}$

ACETYL-2-BENZOYL-10-PHENOTHIAZINE (15)

Dans les conditions opératoires précédemment décrites, on fait réagir 10 g (0,05 mol) de benzoyl-10-phénothiazine, 11,2 g (0,11 mol) d'anhydride acétique, et 34 g de chlorure d'aluminium dans 250 ml de sulfure de carbone.

Après décomposition du complexe dans les conditions habituelles par la glace acide chlorhydrique, le produit brut est repris à

l'acide chlorhydrique diluée, à l'eau, avec une solution de soude diluée, et enfin à l'eau jusqu'à neutralité. La solution étherée jaune pâle séchée sur sulfate de sodium sec abandonne par distillation 10,7 g d'un résidu jaune visqueux qui cristallise lentement. La recristallisation dans l'alcool-acétone, fournit de fins cristaux prismatiques incolores; en général, le produit brut de la réaction est suffisamment pur pour les réactions ultérieures :

Rendement = 94,5% (10,7 g)

F = 106° (littérature F=106°) (37)

Analyse : $C_{16}H_{13}NO_2S$	Calc. %	N	4,95
(283)	Tr.		4,88

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1675 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}} = 228 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,40$; $\lambda_{\text{max.}} = 252 \text{ m}\mu$
 $\log \epsilon = 4,27$; $\lambda_{\text{max.}} = 304 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 4,00$

ACETYL-2-PROPIONYL-10-PHENOTHIAZINE (13)

La réaction est effectuée dans les mêmes conditions que précédemment à partir de 6,4 g (0,025 mol) de propionyl-10-phénothiazine, 1,34 g de chlorure d'aluminium en poudre, 2,8 g d'anhydride acétique (0,0275 mol) dans 125 ml de sulfure de carbone.

Après un traitement identique au précédent et extraction à l'éther, on obtient 7,4 g d'éthylène-2 propionyl-10-phénothiazine qui cristallise dans l'alcool éthylique ou l'acétate d'éthyle en petits grains incolores.

Rendement quantitatif : 7,4 g

F = 128° (littérature F=128°) (37)

Analyse : $C_{17}H_{15}NO_2S$	Calc. %	N	4,71
(297)	Tr.		4,59

I.R. (KBr) $\nu(CO) : 1670 \text{ cm}^{-1}$

ACETYL-2-BENZOYL-10-PHENOTHIAZINE (15)

Dans les conditions opératoires précédemment décrites, on fait réagir 10 g (0,05 mol) de benzoyl-10-phénothiazine, 11,2 g (0,11 mol) d'anhydride acétique, et 34 g de chlorure d'aluminium dans 250 ml de sulfure de carbone.

Après décomposition du complexe dans les conditions habituelles par la glace acide chlorhydrique, le produit brut est repris à

l'éther. On sépare ainsi 5 g d'un produit insoluble dans l'éther et qui, par cristallisation dans l'alcool, fournit l'éthylone-2-benzoyl-10-phénothiazine, en paillettes blanches de $F=186^\circ$. La solution étherée, après lavage acide, alcalin, et à l'eau jusqu'à neutralité, abandonne par élimination du solvant, un résidu cristallisé que l'on sépare par cristallisation fractionnée en 5 g de 10-benzoyl-phénothiazine de point de fusion $F = 174^\circ$ et 3,50 g d'éthylone-2-benzoyl-10-phénothiazine de $F = 186^\circ$.

Rendement = 59% (3,50 g)

$F = 186^\circ$ (littérature $F=186^\circ$) (37)

Analyse : $C_{21}H_{15}NO_2S$ Calc. % : N 4,06
(345) Tr. 4,10

I.R. (KBr) : $\nu(CO) (COCH_3) = 1665 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu(CO) (CO) = 1690 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) $\lambda_{\text{max.}} = 230 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,46$; $\lambda_{\text{max.}} = 254 \text{ m}\mu$
 $\log \epsilon = 4,28$; $\lambda_{\text{max.}} = 300 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,96$

ACETYL-2-PHENOTHIAZINE (9)

L'éthylone-2-acétyl-10-phénothiazine brut (10,7 g) (0,038 mol) dissoute dans 30 ml d'alcool à 95° , est traitée une heure au reflux par une solution de potasse alcoolique contenant 30 g de potasse. L'éthylone-2-phénothiazine commence à cristalliser à chaud dès le début de la saponification et le contenu du ballon se prend en masse par refroidissement. Le produit solide est recueilli sur un bûchner, abondamment lavé à l'eau jusqu'à neutralité, et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 7,8 g d'aiguilles jaune-orangées brillantes.

Rendement : 81%

$F = 193^\circ$ (Littérature $F=191-192^\circ$) (67)

Analyse $C_{14}H_{11}NO_2S$ Calc. % C 69,70 H 4,59 N 5,80
(241) Tr. 69,27 4,61 5,74

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1670 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(NH) : 3350 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}} = 245 \text{ m}$; $\log \epsilon = 4,38$; $\lambda_{\text{max.}} = 283 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 4,40$
 $\lambda_{\text{max.}} = 406 \text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 3,18$

R.M.N. : 7,16 τ CH_3

(D.M.S.O. d_6) 1,23 τ NH

oxime $F = 243^\circ$, plaques jaunes dans l'alcool.

De la même manière, 1,4 g d'acétyl-2-propionyl-10-phénothiazine saponifiée par la potasse alcoolique à chaud, donnent 1,1 g d'acétyl-2-phénothiazine, ainsi que 1,75 g d'éthylone-2-benzoyl-10-phénothiazine, fournissent quantitativement 1,2 g d'acétyl-2-phénothiazine.

DIPROPIONYL-2,10-PHENOTHIAZINE (14)

Dans un ballon à trois tubulures, muni d'un agitateur mécanique d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à introduction on place 53,4 g de chlorure d'aluminium (0,4 mol) anhydre pulvérisé. On introduit peu à peu sous agitation une solution de 25,5 g (0,1 mol) de propionyl-10-phénothiazine dans 200 ml de sulfure de carbone. La vitesse d'addition est réglée de façon à obtenir l'ébullition du solvant ; lorsque l'addition est terminée, on maintient 1 h au reflux, puis on arrête le chauffage et on ajoute lentement 14,8 g de chlorure de propionyle. Après addition, on maintient 2h au reflux ; on refroidit et décante le sulfure de carbone, on décompose le complexe restant en le versant sur un mélange glace pilée-acide chlorhydrique. Il se sépare un solide gris que l'on essore, lave à l'eau, puis avec un peu d'éther ; on recristallise dans l'acétate d'éthyle en prismes incolores.

Rendement = 75 % (23,3g)

F = 138° (littérature F=137-138°) (39)

Analyse : $C_{18}H_{17}NO_2S$	Calc. %	N 4,49
(311)	Tr.	4,53

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1670 \text{ cm}^{-1}$

U.V. : $\lambda_{\text{max.}} = 226 \text{ m}\mu$, $\log. \epsilon = 4,40$; $\lambda_{\text{max.}} = 253 \text{ m}\mu$, $\log. \epsilon = 4,25$
 $\lambda_{\text{max.}} = 306 \text{ m}\mu$, $\log. \epsilon = 3,97$

PROPIONYL-2-ACETYL-10-PHENOTHIAZINE (II)

Un mélange de 24,1 g d'acétyl-10-phénothiazine et 44g de chlorure d'aluminium sont additionnés de 100 ml de sulfure de carbone. Il faut refroidir le mélange durant une demi-heure, puis on lui ajoute 14g de chlorure de propionyle et on maintient le reflux 3 heures durant en procédant comme ci-dessus ; on essore un produit jaunâtre qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle :

Rendement = 61% (14,7g)

F = 145-146° (littérature 145-146°) (39)

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1675 \text{ cm}^{-1}$

PROPIONYL-2-PHENOTHIAZINE (16)

La saponification (1h) à reflux en présence de potasse alcoolique, dans l'alcool à 95° de la dipropionyl-2,10-phénothiazine ou de la propionyl-2-acétyl-10-phénothiazine, fournit la même propionyl-2-phénothiazine qui précipite en solution alcoolique et que l'on peut essorer et laver avec de l'éther. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle on l'obtient en paillettes oranges foncées

F = 172-173° (littérature F=172-173°) (39)

Analyse : $C_{15}H_{13}NOS$: C_{alc.} % N 5,48
(255) Tr. 5,40

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1680 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(NH) = 3300 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}} = 251 \text{ m}\mu$; $\log. \epsilon = 4,35$; $\lambda_{\text{max.}} = 292 \text{ m}$ $\log.$

$\epsilon = 4,36$; $\lambda_{\text{max.}} = 408 \text{ m}\mu$, $\log. \epsilon = 3,15$

BENZOYL-2-ACETYL-10-PHENOTHIAZINE (12)

En utilisant le même mode opératoire que pour le propionyl-2-acétyl-10-phénothiazine et le chlorure de benzoyle, comme agent acylant mais en refluxant le mélange 24 h , on obtient facilement ce dérivé.

rendement = 35%

F = entre 55 et 80° (peu reproductible)

I.R. (KBr) = $\nu(CO) = 1680 \text{ cm}^{-1}$

BENZOYL-2-PHENOTHIAZINE- (17)

Par saponification en présence de potasse alcoolique de (12), on obtient la benzoyl-2-phénothiazine qui est un solide rouge foncé cristallisant dans l'acétate d'éthyle en plaques.

Rendement = 68%

F = 181-182° (littérature F=182°) (67)

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1670 \text{ cm}^{-1}$, $\nu NH = 3440 \text{ cm}^{-1}$.

TRIACETYL-2,8,10-PHENOTHIAZINE (8)

24g (0,1 mol) d'acétyl-10-phénothiazine et 30 ml (0,45 mol) de chlorure d'acétyle et 135 g (1 mol) de chlorure d'aluminium dans 500 ml. de sulfure de carbone sont traités à reflux avec agitation pendant 15 heures. La couche sulfo-carbonique est décantée après refroidissement et le complexe détruit par la glace-acide chlorhydrique. Le

résidu organique est recueilli sur Büchner, lavé. abondamment à l'eau et ensuite à l'éther (pour éliminer l'acétyl-2-acétyl-10-phénothiazine formée dans la réaction) et dissout dans l'alcool chaud et traité par le charbon actif.

On obtient par refroidissement 17 g de triacétyl-2,8,10-phénothiazine. C'est un produit jaune qui cristallise dans l'acétone.

Rendement = environ 52%

F = 200-201° (littérature F=199-200°) (37)

Analyse : $C_{18}H_{15}NO_3S$ Calc.% : N 4,30
Tr. 4,24

I.R. (KBr) : ν (CO) = 1680 cm^{-1}

DIACETYL-2,8-PHENOTHIAZINE (10)

Les 17 g précédents (8) sont hydrolysés par une solution d'acide chlorhydrique dans l'acide acétique (5%). Le diacétyl-2,8-phénothiazine obtenu, cristallise immédiatement par refroidissement de la solution. On le recristallise dans l'acide acétique et on obtient ainsi 14 g de (10) en aiguilles rouges briques

F = 250-251° (littérature F=249-150°) (37)

ESSAIS DE SYNTHÈSE DE BASES DE MANNICH

- A PARTIR DE L'ACÉTYL-2-PHENOTHIAZINE (9)

Un mélange de 7,22 g (0,03 mol) de (9) de 2,44 g (0,03 mol) de chlorhydrate de diméthylamine et 1,80 g (0,06 mol) de paraformaldéhyde et 50 ml. d'alcool isoamylique est refluxé durant 15 minutes. On laisse refroidir et on concentre sous vide au bain marie. On obtient une huile orangée qui reprise par un peu d'acétate d'éthyle cristallise en paillettes jaunes qui ne sont autres que des cristaux de produit de départ.

F = 191° , F (9) = 193° ; épreuve du mélange F= 192-193°.

- A PARTIR DU PROPIONYL-2-PHENOTHIAZINE (16)

La réaction menée dans les mêmes conditions que ci-dessus, s'avère également négative et permet de récupérer en fin d'opération (16) inchangé.

F = 171-172° , F(16) = 172-173°

Epreuve du mélange F = 171-173°

- MODIFICATIONS OPERATOIRES

Nous avons successivement changé le solvant en alcool éthylique anhydre modifié le milieu par quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré, ajouté le trioxyméthylène en deux ou trois temps, augmenté la durée du chauffage sans jamais récupérer autre chose à la fin de la réaction que les deux produits de départ (9) et (16). L'utilisation de formol aqueux n'a pas non plus permis d'obtenir les bases de Mannich désirées.

ESSAIS DE SYNTHESE D'ENAMINES

La méthode utilisée est identique à celle préconisée par MANNICH et DAVIDSEN (98).

- A PARTIR DE L'ACÉTYL-2-PHENOTHIAZINE

2g d'acétyl-2-phénothiazine sont introduits dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, et contenant 3ml de pyrrolidine préalablement distillée sur carbonate de sodium. On porte le mélange 24h. au reflux, et l'on concentre sous vide jusqu'à l'obtention d'une huile brun-rouge. Par addition d'un peu d'acétate d'éthyle anhydre, il y a cristallisation en aiguilles oranges. On récupère l'acétyl-2-phénothiazine de départ.

F = 190-192° , F(9) = 193°

Epreuve du mélange F = 189-191°

Mêmes essais négatifs avec l'aniline.

- A PARTIR DU PROPIONYL-10-PHENOTHIAZINE (16)

En opérant comme ci-dessus on récupère avec la pyrrolidine ou l'aniline (16) inchangé.

F = 170-171° , F(16) = 172-173°

Epreuve du mélange F = 169-172°

Les mêmes essais repris en présence de carbonate de potassium, se sont également avérés négatifs.

P-(PHENOTHIAZINYL-10)-PROPIONITRILE (18)

La préparation de ce composé est basée sur la méthode préconisée par SMITH (56) et sur celle de GODEFROI et WITTLE (67).

En mélange de 79,8 g (0,4 mol) de phénothiazine et 120 ml d'acrylonitrile distillé sur hydroquinone est refroidi à 0° dans un ballon à 2 tubulures. On y ajoute en agitant et par refroidissement

0,8 ml. de triton B (benzyltriméthylhydroxyammonium). Après une courte période d'induction, une réaction violente se produit et il est nécessaire de refroidir et de munir le ballon d'un réfrigérant efficace. Quand la réaction se calme, on ajoute 120 ml de dioxane anhydre et l'on reflue sous agitation le mélange durant une demi-heure. Après refroidissement, ce dernier est versé dans la glace, où il reste une quinzaine d'heures à température ambiante. La filtration du solide sur Büchner suivi d'un lavage avec l'acétone, refroidie par de la glace donne un produit blanc-neige cristallisé en aiguilles.

Rendement : 90% (90,7 g)

F = 156-157° (littérature F=156°) (56)

I.R. (KBr) : $\nu(\text{CN}) = 2270 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}} = 253 \text{ m}\mu$; $\log. \epsilon = 4,29$; $\lambda_{\text{max.}} = 299 \text{ m}\mu$, $\log. \epsilon = 3,31$

Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$	Calc. % : N 11,11
(252)	Tr. 10,98

Cette réaction peut être menée directement dans le dioxane, mais est nécessaire que ce dernier soit rigoureusement anhydre, sinon la réaction est difficile à initier.

MODIFICATIONS APORTEES A LA SYNTHÈSE DE (18)

La réaction précédente étant relativement dangereuse, il était utile de trouver une méthode plus sûre de préparation de (18), aussi avons-nous réalisé sa synthèse de la façon suivante :

Une suspension de 100 g (0,5 mol) de phénothiazine dans 155 ml d'acrylonitrile, dans un bécher de 4 litres est chauffée à 35°. Elle est agitée avec un thermomètre de façon à suivre l'élévation progressive de la température en même temps que l'on ajoute avec précaution une solution de triton B, en marquant une pause après addition de chaque goutte de catalyseur. Quand le thermomètre commence à indiquer une légère augmentation de température, l'addition de la base est arrêtée. Il faut ajouter environ entre 3 et 7 ml. de triton B suivant les divers essais ; la solution bout elle-même spontanément, en quelques secondes et reflue sur les parois du Bécher.

Quand la réaction initiale est terminée, la solution est chauffée environ une heure en maintenant un léger reflux ; le nitrile formé cristallise progressivement dès que la température baisse. Le produit peut être ensuite séparé par neutralisation de l'hydroxyde quaternaire avec du gaz carbonique, immédiatement après addition d'acétone, filtration et addition d'eau au filtrat chaud.

Le produit cristallise dans un premier jet donnant 78 g d'aiguilles de $F=156-158^{\circ}$ et en un second jet de 10g de $F=154-155^{\circ}$ que l'on recristallise rapidement dans l'acétone.

DIACETYL-3,7- β -(PHENOTHIAZINYL-10)-PROPIONITRILE (19)

1°) 25,2g de (18) (0,1 mol), 10,2 g (0,1 mol) d'anhydride acétique et 53,5 g de chlorure d'aluminium (0,4 mol), sont mis en réaction selon la technique déjà décrite pour l'acylation des acyl -10-phénothiazines précédemment synthétisées dans 300 ml de sulfure de carbone. Après 1h de réaction, le mélange est refroidi et la couche sulfocarbonique décantée ; le complexe résineux jaune-brun est décomposé par la glace-acide chlorhydrique, avec les précautions habituelles. Le produit solide jaune ainsi formé est recueilli sur bûchner, lavé à l'eau jusqu'à neutralité et séché sous vide.

Par chromatographie sur colonne d'alumine Woelm, d'activité 1, on sépare deux produits :

- éluant éther de pétrole, éther de pétrole 5 / benzène 5 :
nitrile de départ (22,4g) $F = 156-157^{\circ}$
- Eluant benzène, éther et éther 5 / acétate d'éthyle 5 :
nitrile diacétylé (2,5g)
- rendement = 8%
 $F = 218-220$ (sphérules jaunes dans l'acétate d'éthyle).

2°) Influence du rapport $AlCl_3 / (CH_3CO)_2O = R$ sur le rendement de la réaction

- $R = 4$

25,2 g (0,1 mol) de (18) , 20,4 g (0,2 mol) d'anhydride acétique, et 107 g (0,8 mol) de chlorure d'aluminium et 300 ml de sulfure de carbone, sont mis en réaction comme précédemment. Après les premières purifications habituelles, le mélange est chromatographié sur colonne d'alumine Woelm d'activité I : on sépare encore deux produits :

- Eluant éther de pétrole, éther de pétrole 5 / benzène 5 :
nitrile de départ (5,3 g) $F = 156-157^{\circ}$
- Eluant benzène, éther et éther 5 / acétate d'éthyle 5 :
nitrile diacétylé (22,2g)
Rendement = environ 67%
 $F = 218 - 220^{\circ}$ (acétate d'éthyle).

- $R = 3$

25,2g (0,1 mol) de (18)

20,4g (0,2 mol) d'anhydride acétique

80 g (0,6 mol) de chlorure d'aluminium, dans 300 ml de sulfure de carbone, sont traités 12 heures dans les mêmes conditions que précédemment. Le cétonitrile et le nitrile de départ (18) sont encore séparés par chromatographie sur colonne d'alumine Woelm d'activité I. avec les mêmes éluants que précédemment, on obtient :

4,7 g de nitrile de départ F = 156-157°

23,9 g de nétonitrile :

rendement = 72%

F = 218-220° (acétate d'éthyle)

- R = 2

25,2 g (0,1 mol) de (18), 20,4 g (0,2 mol) d'anhydride acétique, (*) de carbone, sont traités 12 heures dans les conditions habituelles. Comme précédemment une chromatographie sur colonne d'alumine Woelm permet de séparer avec les mêmes éluants :

2,8 g de nitrile (18) F = 157-158°

26,2 g de nitrile diacétylé (19)

rendement = 79% environ

F = 218-220°

analyse : C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	Calc. %	C	67,85	H	4,80	N	8,33
-(332)	Tr.		67,80		4,93		8,27

I.R. (KBr) ν (CO) = 1678 cm⁻¹ , ν (CN) = 2265 cm⁻¹

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}}$ = 279 m μ , log ϵ = 4,36 ; $\lambda_{\text{max.}}$ = 375 m μ ;

log. ϵ = 3,35 (voir fig. 3).

TENTATIVES DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE DI ACÉTYL 3,7- β -(PHENOTHIAZINYL(10) PROPIONIQUE : DI ACÉTYL-3,7-PHENOTHIAZINE

5g de (19) sont introduits dans un ballon surmonté d'un réfrigérant. On ajoute 50 ml de méthanol puis 6g de soude dans 10ml d'eau. Le mélange est refluxé 15 heures. Dès le début du chauffage, on assiste à un virage au brun foncé et à une précipitation brun-jaune, augmentant au fur et à mesure du déroulement de la réaction. Après refroidissement, on essore le précipité et le lave à l'eau jusqu'à neutralité (3,3g).

Le produit est recristallisé dans le dichlorométhane-hexane en plaques brun-jaunes :

F = 253-255°

Analyse : C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ S	: Calc. %	C	67,84	H	4,59	N	4,95
(283)	Tr.		67,27		5,08		4,90

I.R. (KBr) ν (CO) = 1665 cm⁻¹ , ν (NH) = 3340 cm⁻¹

(*) 53,4g (0,4 mol) de chlorure d'aluminium, dans 300 ml de sulfure,

ESTER DIACETYL-3,7- β -(PHENOTHIAZINYL -10)-PROPIOMETHYLATE (24)

On fait passer un courant de gaz chlorhydrique dans une solution de 250 ml de méthanol anhydre contenant 5g de (19) durant 3h, en refroidissant le ballon réactionnel par de la glace. Au bout d'une demi-heure on assiste à un virage au gris foncé, qui se maintient pendant toute la durée de la réaction. Au bout de 3h on arrête le débit de gaz chlorhydrique, et on chasse le solvant sous vide. Le résidu est extrait à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau, au carbonate de sodium, puis à nouveau à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium que l'on filtre et après évaporation du solvant, on obtient un produit jaune verdâtre fluorescent en solution benzénique ou acétique qui est recristallisé dans le méthanol en aiguilles jaunes (4,6 g).

Rendement = 91%

F = 128-130°

Analyse $C_{20}H_{19}NO_4S$	Calc. %	C 65,03	H 5,19	N 3,79
(369)	Tr.	65,00	5,07	3,84

I.R. (KBr) ν (CO) ($COCH_3$) = 1680 cm^{-1}
 ν (CO) (ester) = 1745 ; 1120, 1250 cm^{-1}

U.V. (alcool) : $\lambda_{max.} = 286m\mu$; $\log \epsilon = 4,62$; $\lambda_{max} = 389 m\mu$,
 $\log \epsilon = 3,88$

ACTION DE L'HYDRATE D'HYDRAZINE SUR (24)

5g d'ester (24) sont dissous dans 150 ml d'alcool et additionnés de 5ml d'hydrazine hydratée à 98%. La réaction s'effectue au reflux de l'alcool durant trois heures. On assiste au début à l'apparition d'une coloration rouge qui vire progressivement au jaune clair en fin de réaction. Par refroidissement une cristallisation en aiguilles blanches se produit. On essore ces aiguilles, et on recueille 4,8 g d'hydrazine (25).

Rendement = 90%

F = 207-208° (alcool)

Analyse $C_{19}H_{23}N_7OS$	Calc. %	C 57,43	H 5,79	N 24,68
(393)	Tr.	57,46	6,18	24,06

I.R. (KBr) : ν (CO) 1675 cm^{-1} ; ν (C=N) 1640 cm^{-1}
 ν (NH, NH_2) = 3260, 3285, 3380, 3430 cm^{-1}

U.V. (alcool) $\lambda_{max.} = 242m\mu$, $\log \epsilon = 4,58$
 $\lambda_{max.} = 263m\mu$, $\log \epsilon = 4,40$
 $\lambda_{max.} = 278m\mu$, $\log \epsilon = 4,43$
 $\lambda_{max.} = 371m\mu$, $\log \epsilon = 3,62$

ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR (25)

2g de (25) sont traités par 30 ml d'anhydride acétique au reflux léger de ce dernier durant quatre heures, par chauffage au bain de vapeur. Après cette période, on ajoute un peu de méthanol et le mélange est versé dans la glace pilée, où le produit reste sous forme d'huile. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, au bicarbonate et à nouveau à l'eau jusqu'à neutralité. Le solvant est séché sur sulfate de sodium sec, filtré, puis évaporé à sec. Il reste après évaporation un produit jaune que l'on recristallise dans l'acétone.

F = 238-240°

Analyse : $C_{25}H_{29}N_7O_4S$ Calc. % : C 57,36 H 5,54 N 18,74
Tr. 56,52 4,89 18,84

I.R. (KBr) : $\nu^{(519)}(C=N) = 1640\text{ cm}^{-1}$, $\nu(CO) = 1670\text{ cm}^{-1}$
 $\nu(NH) = 3450\text{ cm}^{-1}$

ESSAIS DE β CYANOETHYLATION DE L'ACETYL-2-PHENOTHIAZINE (9)

Les différents essais ont été conduits selon la méthode de SMITH (56) avec quelques modifications.

Un mélange de 4,8g (0,02 mol) de (9) et 30 ml d'acrylonitrile, distillés sur hydroquinone est refroidi à 0° sous agitation magnétique. On ajoute goutte à goutte 0,3 ml de triton B et on porte le mélange au reflux une heure. Le mélange est ensuite versé dans la glace et extrait dans l'acétate d'éthyle que l'on lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Le solvant est ensuite évaporé et permet de récupérer (9) inchangé.

F = 193° oxime F = 243° (alcool).

Des modifications opératoires ont été apportées sans succès, en utilisant la soude aqueuse comme catalyseur basique à la place du triton B ou en employant le dioxane pour éviter la polymérisation de l'acrylonitrile.

CETALS DES DERIVES ACYLES EN POSITION 2

Nous avons entrepris la synthèse des trois cétales correspondants aux dérivés phénothiaziniques 2-acétyl (9), 2-propionyl (16), 2-benzoyl (17) précédemment synthétisés.

1°) ACETYL-2-PHENOTHIAZINE-ETHYLENE CETAL (27)

4,8 g (0,02 mol) d'acétyl-2-phénothiazine, 2g d'éthylène glycol, 100 mg d'acide para-toluène sulfonïque, sont refluxés trois heures dans un ballon de 250 ml. contenant 100 ml de benzène anhydre surmonté

REDUCTIONS DU CETAL DE L'ACÉTYL-2- β (PHENOTHIAZINE-10)PROPIONITRILE (30)

1°) HYDROGENATION PAR LE NICKEL RANEY

4,5g de (30) sont dissous dans 100 ml d'alcool anhydre et introduits dans une bombe à hydrogénation avec 250 mg de nickel Raney. L'hydrogénation est effectuée sous 50 atmosphères à une température d'environ 100-120° durant 7 heures. Après filtration du nickel Raney sur cellite et rinçage à l'alcool on récupère le produit de départ inchangé par évaporation du solvant :

F de (30) = 143-145°

F trouvé = 141-143°

Epreuve du mélange F = 142-145°

2°) REDUCTION PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM-LITHIUM

2g de (30) sont dissous dans 25 ml de tétrahydrofurane anhydre et ajoutés sous azote à une suspension de 1g d'hydrure d'aluminium lithium dans 30 ml de T.H.F. Dès la première goutte introduite il y a virage au jaune verdâtre. L'introduction est faite en une demi-heure, et on porte le mélange au reflux durant 24 heures. Après refroidissement, on détruit l'excès d'hydrure par de l'acétate d'éthyle, puis par de la soude aqueuse. Le précipité obtenu est filtré sur cellite. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et l'huile jaune restante est extraite à l'acétate d'éthyle, lavée à l'eau, au carbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur carbonate de sodium et après filtration on évapore le solvant à sec. Il reste une huile jaune qui ne se solidifie pas malgré divers essais de cristallisation (1,8g).

- pas de sels formés (chlorhydrate, picrate, maléate)

- I.R. (KBr) : ν (cétal) = 1038, 1083, 1092, 112, 1150 cm^{-1}
(35) ν (NH_2) = 3340, 3430 cm^{-1}

ACTION DU CHLORURE DE BENZOÏE SUR (35)

L'huile précédemment obtenue est dissoute dans 20 ml d'alcool additionnés de 5 ml de soude à 5%, puis de chlorure de benzoyle goutte à goutte, jusqu'à pH légèrement acide, puis d'un peu de soude à 5% pour revenir en milieu basique. On observe alors la formation d'un précipité jaune au sein de la solution alcoolique ; on l'essore et le lave à l'éther : il s'agit d'acétyl-2-phénothiazine (1,4g) (2)

F = 193°

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}$ Calc. % : N 5,80
(241) Tr. 5,91

La solution alcoolique restante est évaporée à sec et le résidu blanchâtre est extrait à l'éther, lavé à l'eau, puis au carbonate de sodium et enfin à l'eau jusqu'à neutralité ; on sèche sur sulfate de sodium que l'on filtre et on évapore à sec. On obtient des plaques blanchâtres de benzoyl-10-acétyl-2-phénothiazine (350 mg)

F = 185-186°

Analyse $C_{21}H_{15}O_2NS$ Calc. % N 4,02
Tr. 4,06

I.R. (KBr) : $\nu(CO) (COCH_3) = 1665 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu(CO) (CO-C) = 1690 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}} = 230 \text{ m} ; \log E = 4,46$
 $\lambda_{\text{max.}} = 254 \text{ m} ; \log E = 4,28$
 $\lambda_{\text{max.}} = 300 \text{ m} ; \log E = 3,96$

ESSAIS DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE ACÉTYL-2-**B** (PHENOTHIAZINYL-10) - PROPIONIQUE

1°) EN MILIEU ACIDE

2g de (30) sont hydrolysés par 30 ml d'acide chlorhydrique en milieu acide acétique durant 8 heures. Le mélange réactionnel après refroidissement est versé dans de la glace et extrait à l'acétate d'éthyle que l'on lave à l'eau, au carbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de sodium que l'on filtre et on évapore le solvant à sec. Il reste un résidu orange qui cristallise avec un peu d'acétate d'éthyle et qui n'est autre que de l'acétyl-2-phénothiazine (9) (1,6g).

F = 191-193° (épreuve du mélange)

Analyse $C_{14}H_{11}NOS$ Calc. % N 5,80
(241) Tr. 5,91

2°) EN MILIEU BASIQUE

L'hydrolyse basique de 2g de (32) par la soude méthanolique, menée dans les conditions identiques à celles utilisées pour (18) permet après purification de récupérer de l'acétyl-2-phénothiazine par dégradation du produit de départ (1,5g).

- épreuve du mélange : 190-192°

Analyse : $C_{14}H_{11}NOS$ Calc. % N 5,80
Tr. 5,73

CHAPITRE III

CYANOMETHYLATIONS DE PHENOTHIAZINES SUBSTITUEES EN POSITION 2- CHLORO-2-PHENOTHIAZINE (38) ; (48, 114 à 121)

Un mélange de 17,4 g de 3-chlorophénylamine, 5,8 g de soufre en poudre et 0,2 g d'iode, sont chauffés à 160-180° durant 1 h. 1/4 jusqu'à ce que l'hydrogène sulfuré cesse de se dégager. La masse réactionnelle est ensuite recristallisée dans le chlorobenzène ou dans l'acétone aqueuse à 50 %.

Rendement = 60,5 % (12,1 g)
F = 191-194°

La recristallisation dans le toluène donne un solide jaune verdâtre de F = 199-200°, soluble dans la majorité des solvants organiques. Peu soluble dans la ligroïne ou l'eau.

I.R. (KBr) : $\nu(\text{NH}) = 3350 \text{ cm}^{-1}$

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 258 \text{ m}\mu$, $\log E = 4,67$

(alcool) $\lambda_{\text{max}} = 325 \text{ m}\mu$, $\log E = 3,66$

- METHOXY-2-PHENOTHIAZINE (39), (48), (117), (119) (59)

Comme précédemment, en chauffant un mélange de 19,8 g de 3-méthoxy-diphénylamine, 5,8 g de soufre en poudre et 0,2 g d'iode à 175° durant 45 minutes et par recristallisation de la masse réactionnelle dans le nitrométhane, on isole 15 g de méthoxy-2-phénothiazine

F = 189-190°

I.R. = $\nu(\text{NH}) = 3400 \text{ cm}^{-1}$

U.V. = $\lambda_{\text{max}} = 255 \text{ m}\mu$, $\log E = 4,51$

(alcool) $\lambda_{\text{max}} = 321 \text{ m}\mu$, $\log E = 3,61$

- TRIFLUOROMETHYL-2-PHENOTHIAZINE (40), (129), (124)

Une solution de 4,9 g de 7-amino-2-trifluorométhyl-phénothiazine dans 120 ml d'alcool isopropylique et 35 ml d'acide chlorhydrique 2N, est refroidie à 50° et traitée avec une solution de 1,2 g de nitrite de sodium dans 10 ml d'eau. Le mélange est maintenu à 5-10° durant une heure et ensuite reflué 16 heures. On le rend ensuite alcalin et on le refroidit à 25°, on dilue à 230 ml d'eau ; le précipité est recristallisé dans le toluène en plaques vertes pour donner 850 mg de produit qui fond à 185-187°.

Rendement = 18 %

I.R. (KBr) : ν (NH) = 3385 cm^{-1}

U.V. : λ_{max} = 256 m μ ; log ϵ = 4,61
(alcool) λ_{max} = 328 m μ ; log ϵ = 3,63

- PHENOTHIAZINE-2-CYCLOPROPYL CETONE (41) (124)

On fait agir une N-acyl phénothiazine sur un halogénure de γ -chlorobutyryl en présence de chlorure d'aluminium dans le sulfure de carbone afin d'obtenir le N-acyl-(γ -chlorobutyryl)-2-phénothiazine selon la technique habituelle de Friedel et Crafts envisagée dans le chapitre précédent.

Ensuite, 20 g de N-acétyl (γ -chlorobutyryl)-2-phénothiazine sont mis en solution dans un mélange de 100 ml de méthanol et 50 ml d'acide chlorhydrique concentré ; on obtient après ébullition à reflux une heure un précipité que l'on sépare par filtration, qu'on lave à l'eau et que l'on sèche. Le produit est recristallisé dans le benzène et on isole ainsi 17 g de γ -chlorobutyryl-2-phénothiazine (F = 165-167°).

On additionne alors 170 ml de potasse méthanolique à 20 % le produit précédent et on porte au reflux pendant deux heures. Après refroidissement on ajoute de l'eau, on filtre et on lave à l'eau le précipité obtenu. On obtient 7 g environ de phénothiazinyl-2-cyclopropyl-cétone (41)

F = 173-175°

I.R. (KBr) : ν (CO) = 1685 cm^{-1}
 ν (NH) = 3360 cm^{-1}

U.V. : λ_{max} = 244 m μ log ϵ = 3,92 ; λ_{max} = 261 m μ , log ϵ = 3,98
(alcool) λ_{max} = 405 m μ log ϵ = 3,16

CYANOMETHYLATION DE PHENOTHIAZINES

La technique utilisée pour la cyanométhylation est identique à celle préconisée par DIMROTH et AURICH (60) avec toutefois de légères modifications.

La phénothiazine ou ses dérivés, le trioxyméthylène, le cyanure de potassium et le chlorure de zinc anhydre, sont introduits au préalable dans un erlenmeyer de 150 ml surmonté d'un réfrigérant efficace et d'un tube à chlorure de calcium. En refroidissant extérieurement par de la glace, on introduit sous une hotte et avec précaution l'acide acétique, dans lequel on a ajouté quatre gouttes d'acide sulfurique concentré. Après homogénéisation du milieu par agitation magnétique, on chauffe le mélange réactionnel à environ 70° durant 20 à 30 minutes. En général on le laisse ensuite plusieurs heures à cette température.

A la fin de la réaction, on filtre l'insoluble et on précipite le mélange filtré en le versant dans la glace pilée ; il ne reste plus qu'à essorer avec précaution, le précipité obtenu et à le laver à l'eau jusqu'à neutralité.

Dans tous les cas, il a été nécessaire de chromatographier le produit brut obtenu sur une colonne d'alumine Woelm d'activité 1, tantôt pour séparer le produit de départ des autres produits présents, tantôt pour séparer le nitrile de l'amide formé.

-CYANOMETHYLATION DE LA PHENOTHIAZINE : CONDITIONS EXPERIMENTALES

Influences de la température du milieu réactionnel et du catalyseur

En premier lieu, il est nécessaire d'opérer en présence du moins d'eau possible dans le milieu réactionnel afin d'éviter le passage ici très aisé du nitrile à l'amide. Ceci implique que l'on doit sécher le chlorure de zinc en le faisant fondre préalablement à la flamme, distiller l'acide acétique glacial sur anhydride acétique, employer des réactifs : paraformaldéhyde, cyanure de potassium, les plus secs possibles. Malgré toutes ces précautions, on ne peut éviter totalement le passage du nitrile en amide qui est surtout fonction dès lors de la température à laquelle on opère.

1°) Réaction effectuée à 50° durant 10 heures

7,6 g de phénothiazine (environ 0,03 mol), 2,7 g de paraformaldéhyde (0,09 mol), 5,9 g de cyanure de potassium (0,09 mol) et 10 g de chlorure de zinc (0,073 mol), sont additionnés de 100 ml d'acide acétique. On maintient le chauffage du mélange par un bain d'huile 10 h à

50° et l'on observe au bout d'une heure un virage au vert foncé. Après refroidissement, on filtre l'insoluble et précipite le mélange dans la glace ; le produit obtenu est essoré, poids brut 7,7 g. On sèche le produit qui est ensuite chromatographié sur alumine Woelm d'activité 1.

éluant benzène : 2,5 g de nitrile

Rendement environ 35 %

F = 116-119°

éluant benzène 5/éther 5 : 3,4 g de phénothiazine

F = 180°

éluant éther 5/acétate d'éthyle 5, acétate d'éthyle : 1 g d'amide

F = 230-235°

Rendement = 13 %

Rendement global en nitrile 48 % environ

F = 118-120° (aiguilles blanches) (benzène-hexane)

F = 235-236° (plaques blanches) (alcool-acétone)

Analyse	: nitrile $C_{14}H_{10}N_2S$		Calc. %	C	70,59	H	4,20	N	11,76				
										Tr.	70,78	4,34	11,51
										(238)	Calc. %	S	13,44
			Tr.		13,91								

Analyse	: amide $C_{14}H_{12}N_2OS$		Calc. %	C	65,62	H	4,69	N	10,93			
											S	12,50
										Tr. %	C	65,31
					S	12,49						

nitrile : I.R. (KBr) $\vee$ (CN) 2230 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 232\text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 4,31$; $\lambda_{\text{max}} = 304\text{ m}\mu$ $\log \epsilon = 3,32$
(alcool)

amide : I.R. (KBr) $\vee$ (CO) (amide I) = 1645 cm^{-1} (amide II = 1623 cm^{-1})
 $\vee$ (NH) = $3250, 3400\text{ cm}^{-1}$

U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 254\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,58$; $\lambda_{\text{max}} = 310\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,62$
(alcool)

nitrile : R.M.N. (deutérochloroforme) : $5,43\tau\text{ CH}_2$

2°) Réactions effectuées à 70° durant 24 heures

En utilisant les mêmes quantités moléculaires que précédemment, mais en opérant 24 heures à 70° et en réalisant les mêmes opérations de purification du produit brut, on obtient après chromatographie

sur colonne d'alumine Woelm d'activité 1 :

Eluant benzène : 4,2 g de nitrile

rendement = 58 %

F = 118-119°

I.R. (KBr) : $\nu(\text{CN}) = 2230 \text{ cm}^{-1}$

Eluant éther 5/acétate d'éthyle, acétate d'éthyle pur : 2,7 g d'amide

rendement = 33 %

F = 234-236°

Rendement global en nitrile : 93 %

On ne trouve pas de phénothiazine de départ.

3°) Réactions effectuées à 100° durant 24 heures

En élevant la température de la réaction au voisinage du reflux de l'acide acétique durant 24 heures, après avoir suivi le même mode opératoire que dans les deux cas précédents, on obtient un solide blanc-gris que l'on essore et chromatographie sur colonne d'alumine Woelm d'activité 1

Eluant benzène 5/éther 5 : 1,8 g de phénothiazine

F = 180-182°

Eluant éther 5/acétate d'éthyle 5 et acétate d'éthyle : 4,9 g d'amide

F = 235-236°

Rendement = 63 % en amide

4°) Réactions effectuées en absence de chlorure de zinc

La réaction menée dans ces conditions ne permet pas d'observer la formation du complexe verdâtre, même en élevant le chauffage de 50 à 100° durant 24 heures. En fin de réaction, une partie de la phénothiazine reste sur le filtre, tandis que l'acide acétique contient le restant du produit de départ non entré en réaction. Aucune traces de nitrile ni d'amide n'ont été décelées, même après purification-F produit récupéré = 179-180°

CYANOMETHYLATIONS DE PHENOTHIAZINES SUBSTITUEES EN POSITION 2

1°) Acétyl-2-cyano méthyl-10-phénothiazine (43) et acétyl-2 (phénothiazinyl-10)-acétamide (44)

Nous nous sommes donc placés pour les réactions qui suivent dans les conditions optima précédentes : 24 heures de chauffage à 70°.

A partir de 7,2 g de (2) (environ 0,03 mol), 2,7 g de para-formaldéhyde (0,09 mol), 5,9 g de cyanure de potassium (0,09 mol) et

10 g de chlorure de zinc, traités dans les conditions précédentes, on obtient après chromatographie sur colonne d'alumine Woelm d'activité 1 :

- Eluant benzène (15 premiers ballons de 100 ml) 1,5 g de nitrile

Rendement = 18 %

F = 168-170°

Analyse $C_{16}H_{12}N_2OS$: Calc. % C 68,57 H 4,29 N 10,00
(280) Tr. 68,35 4,78 9,78

I.R. (KBr) $\nu(CO) = 1670\text{ cm}^{-1}$; $\nu(CN) = 2250\text{ cm}^{-1}$

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 243$; $\log \epsilon = 4,47$; $\lambda_{\text{max}} = 262$, $\log \epsilon = 4,29$
(alcool) $\lambda_{\text{max}} = 278$; $\log \epsilon = 4,32$; $\lambda_{\text{max}} = 370$, $\log \epsilon = 3,51$

R.M.N. (deutérochloroforme) :

7,42 τ (CH_3) 5,33 τ (CH_2)

- Eluant benzène (ballons suivants) : 2,3 g de (9) F = 193°

- Eluant éther 5/acétate d'éthyle 5 et acétate d'éthyle : amide

Rendement : 28 % (2,5 g) d'amide

F = 196-198°

Analyse $C_{16}H_{14}N_2O_2S$: Calc. % C 64,43 H 4,70 N 9,40
(298) Tr. 64,36 4,73 9,17

I.R. (KBr) : $\nu(CO) (\text{COCH}_3) : 1685\text{ cm}^{-1}$

$\nu(CO) (\text{amide I}) = 1670\text{ cm}^{-1}$, (amide II) = 1628 cm^{-1}

$\nu(NH_2) = 3350, 3180\text{ cm}^{-1}$

U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 244\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,38$

$\lambda_{\text{max}} = 284\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,33$; $\lambda_{\text{max}} = 381\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,33$

R.M.N. (deutérochloroforme) :

7,45 τ (CH_3) ; 5,45 τ (CH_2) ; 4,17, 3,65 τ (NH_2)

La formation de nitrile (43) et d'amide (44) correspond à un rendement global en nitrile (43) formé au sein de la réaction de 46 %.

Le nitrile (43) est recristallisé en aiguilles jaunes dans le benzène-hexane F = 171-173°
et l'amide dans l'acétate d'éthyle en sphérules jaunes F = 198-199°

2°) Chloro-2-cyanométhyl-10-phénothiazine (42) et chloro-2
(phénothiazinyl-10)acétamide (45)

En partant de 5 g (environ 0,021 mol) de chloro-2-phénothiazine, 19 g (0,063 mol) de trioxyméthylène, 4,1 g (0,063 mol) de cyanure de potassium et 7 g (environ 0,051 mol) de chlorure de zinc, on obtient

comme précédemment et après chromatographie sur colonne d'alumine Woelm d'activité 1 :

- Eluant benzène = 3,8 g de nitrile

rendement = 65 %

F = 117-119° (éther)

Analyse $C_{14}H_9N_2SCl$: calc. % C 61,65 H 3,30 N 10,27
(272,5) tr. 61,79 3,56 10,10

I.R. (KBr) : ν (CN) = 2250 cm^{-1}

U.V. λ max = 255 m μ , log E = 4,66

(alcool) λ max = 310 m μ ; log E = 3,65

R.M.N. (deutérochloroforme) : 5,44 τ (CH_2)

- Eluant éther 5/acétate d'éthyle 5 et acétate d'éthyle : amide

Rendement = 19 % (1,2 g d'amide)

F = 225-227° (acétone)

Analyse $C_{14}H_{11}N_2OSCl$ calc. % C 57,83 H 3,88 N 9,64
tr. 57,73 4,04 9,60

I.R. (KBr) ν (CO) (amide I = 1650 cm^{-1})
(amide II = 1610 cm^{-1})

$\nu(NH_2)$ = 3230, 3470 cm^{-1}

U.V. : λ max = 258 m μ ; log E = 4,55

(alcool) λ max = 316 m μ ; log E = 3,72

Rendement global en nitrile au sein de la réaction = 84 %

3°) Méthoxy-2-cyanométhyl-10-phénothiazine (46)

5 g (environ 0,019 mol) de (39) sont mis en réaction avec 1,7 g (environ 0,057 mol) de paraformaldéhyde, 3,7 g (0,057 mol) de cyanure de potassium et 6,3 g (environ 0,046 mol) de chlorure de zinc dans les conditions précédentes. Après chromatographie sur colonne d'alumine Woelm d'activité 1 on retire :

- Eluant éther : 4,5 g de dérivé méthoxy (46)

rendement = 77 %

F = 250-251° (dichlorométhane-hexane)

Analyse $C_{15}H_2N_2OS$: calc. % C 67,16 H 4,48 N 10,45
(268) tr. 67,15 4,41 10,35

I.R. (KBr) ν (CN) = 2240 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\max} = 253 \text{ m}\mu$, $\log E = 4,38$
 (alcool) $\lambda_{\max} = 306 \text{ m}\mu$, $\log E = 3,60$

Aucune trace d'amide n'a été décelée, mais en fin de chromatographie, nous avons retiré des produits noirâtres, provenant probablement de complexions sur l'oxygène du méthoxy, avec le chlorure de zinc, de plus aucune trace de produit de départ n'a été trouvée.

4°) Trifluorométhyl-2-cyanométhyl-10-phénothiazine (47)

Comme précédemment, 5 g de (40) (environ 0,019 mol) sont mis en réaction avec 1,7 g (environ 0,057 mol) de trioxyméthylène, 3,7 g (0,057 mol) de cyanure de potassium et 6,3 g (environ 0,046 mol) de chlorure de zinc, après purification on ne retire que 1,5 g de nitrile sans trouver d'amide.

Rendement = 26 %

F = 100-101°

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_2\text{SF}_3$: calc. % C 58,82 H 2,94 N 9,15
 (306) tr. 58,65 2,86 9,08

I.R. (KBr) $\nu(\text{CN})$ 2245 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\max} = 256 \text{ m}\mu$, $\log E = 4,57$
 (alcool) $\lambda_{\max} = 313 \text{ m}\mu$, $\log E = 3,56$

5°) Cyclopropyl-cétone-2-cyanométhyl-10-phénothiazine (48) et cyclopropyl-cétone-2 (phénothiazinyl-10)acétamide (49)

5 g (0,019 mol) de (41) sont traités par 1,7 g (0,057 mol) de paraformaldéhyde, 3,7 g (0,057 mol) de cyanure de potassium et 6,3 g (environ 0,046 mol) de chlorure de zinc durant 24 heures. Le résidu essoré est repris par le chloroforme et une poudre jaune verdâtre reste insoluble et est filtrée. Il s'agit de l'amide peu soluble dans les solvants organiques mais un peu soluble dans l'acide acétique (environ 1 g) (rendement 16 %)

F = 298-299°

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: calc. % C 66,67 H 4,94 N 8,64
 (324) tr. 65,83 4,78 8,48

I.R. (KBr) $\nu(\text{CO})$ (amide = 1610, 1645 cm^{-1})
 $\nu(\text{CO})$ (cyclopropyl) = 1665 cm^{-1}
 $\nu(\text{NH}_2)$ 3450, 3260 cm^{-1}

U.V. : $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$, $\log E = 4,27$
 (alcool) $\lambda_{\max} = 289 \text{ m}\mu$, $\log E = 4,31$
 $\lambda_{\max} = 390 \text{ m}\mu$, $\log E = 3,09$

La partie soluble dans le chloroforme est concentrée à sec et chromatographiée sur colonne d'alumine Woelm d'activité 1.

- Eluant benzène 8/éther 2 = 3,5 g de nitrile (48)

rendement = 61 %

F = 140-142° (benzène-hexane)

Analyse $C_{18}H_{14}N_2OS$: calc. % C 70,59 H 4,58 N 9,15
(306) tr. 70,51 4,78 8,98

I.R. (KBr) $\nu(CO)$ (cyclopropyl) = 1665 cm^{-1}
 $\nu(CN)$ 2250 cm^{-1}

U.V. λ_{max} = 243 m μ , log E = 4,47

(alcool) λ_{max} = 262 m μ , log E = 4,27

λ_{max} = 278 m μ , log E = 4,30

λ_{max} = 370 m μ , log E = 3,50

- Eluant benzène 5/éther 5, éther : 280 mg de (41) (F = 172-173°)

Rendement total en nitrile synthétisée au cours de la réaction 77 %

ACIDE (PHENOTHIAZINYL-10)ACETIQUE (50)

1°); A partir du cyanométhyl-10-phénothiazine (36)

5 g de (36) sont refluxés dans 60 ml de méthanol contenant 7 g de soude dissous dans 10 ml d'eau durant 15 heures. Après cessation du dégagement d'ammoniaque, on concentre le mélange à 10 ml et on le verse dans la glace pilée. Le précipité formé est essoré et repris ensuite par une solution de soude aqueuse 2N, afin de former le sel de sodium de cet acide soluble dans l'eau. Un insoluble en faible quantité est filtré et la solution aqueuse est acidifiée par l'acide chlorhydrique concentré en refroidissant. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité et séché sous vide (poids 4,8 g) ; par recristallisation dans l'alcool on obtient 4,5 g de cristaux incolores fondant à 205-210° (F au banc Kofler par projection) qui se décarboxylent dès 156°.

Rendement = 83 %

Analyse $C_{14}H_{11}NO_2S$: Calc. % C 65,37 H 4,28 N 5,45
(257) tr. 64,97 4,14 5,48

I.R. (KBr) $\nu(CO)$ = 1715 cm^{-1}

$\nu(OH)$ = 910, 1228, 1210, 3100 cm^{-1}

U.V. λ_{max} = 255 m μ , log E = 4,61

(alcool) λ_{max} = 313 m μ , log E = 3,74

2°) A partir de (37)

a) Hydrolyse acide

5 g d'amide (37) sont hydrolysés par 30 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 30 ml d'acide acétique durant 15 heures. Après concentration du mélange, on ajoute 30 ml d'eau et en refroidissant de la soude 5 N jusqu'à dissolution du précipité restant. On filtre un léger insoluble et on acidifie à nouveau par l'acide chlorhydrique concentré goutte à goutte. On essore le précipité formé que l'on lave à l'eau jusqu'à neutralité et sèche sous vide.

Rendement : 81 % (4,5 g)

F = 206-210° (au banc Kofler)

b) Hydrolyse basique

2 g d'amide (37) sont hydrolysés par une solution de 40 ml de potasse alcoolique à 10 % durant 13 heures au reflux de la solution. Après refroidissement et précipitation du produit dans de la glace on essore le précipité que l'on lave à l'eau. Le produit ainsi obtenu est dissous dans la soude 2N et l'on filtre un léger insoluble. En reprécipitant le produit par l'acide chlorhydrique concentré et après essorage, lavage à l'eau jusqu'à neutralité et séchage sous vide, on isole également l'acide attendu qui se décarboxyle dès 156°.

Rendement = 90 % (1,8 g)

F = 206-210° (au banc Kofler)

Il faut noter que l'hydrolyse basique menée à partir d'un mélange brut nitrile-amide fournit l'acide acétique attendu avec un rendement = 85 %.

DECARBOXYLATION DE L'ACIDE (PHENOTHIAZINYL-10)ACETIQUE : METHYL-10-PHENOTHIAZINE

100 mg d'acide précédent (50) sont abandonnés à la décarboxylation, vers 170° dans un tube à sublimation. Après deux heures de chauffage, et refroidissement le produit fondu est sublimé et donne 65 mg de méthyl-10-phénothiazine (F = 99°). Ce qui fixe la position du groupement carboxylique en position 10.

U.V. $\lambda_{\max} = 255 \text{ m}\mu$, $\log E = 4,63$

(alcool) $\lambda_{\max} = 310 \text{ m}\mu$, $\log E = 3,72$

ACIDE (PHENOTHIAZINYL-2)ACETIQUE (51)

Nous avons suivi la méthode préconisée par MASSIE, COOKE et HILLS (62). Mais nous ne sommes pas arrivés aux mêmes caractéristiques physiques pour ce produit (51) malgré plusieurs tentatives de synthèses différentes. Un mélange de 12 g (0,05 mol) de (9), 56 g (0,08 mol) de soufre et 20 ml de morpholine est refluxé 11 heures. Le mélange chaud est versé dans 300 ml d'alcool chaud, le solvant est évaporé jusqu'à apparition d'un produit solide jaune. (14,3 g ; rendement = 43 % de thio-acéto morpholide-2-phénothiazine).

Le thiomorpholide brut est traité avec 300 ml d'une solution de potasse alcoolique à 10 % au reflux pendant 14 heures. Le mélange est dilué ensuite avec autant d'eau et acidifié. Le mélange acide est extrait avec de l'éther et recristallisé dans l'alcool pour donner 3,5 g de cristaux jaunâtres :

Rendement = 27 %

F = 198-199°

Analyse : $C_{14}H_{11}NO_2S$: calc. % C 65,37 H 4,28 N 5,45 S 12,45
(257) tr. 65,34 4,61 5,57 12,41

I.R. (KBr) $\nu(CO) = 1700\text{ cm}^{-1}$
 $\nu(OH) = 922\text{ cm}^{-1}, 1230\text{ cm}^{-1}, 3050\text{ cm}^{-1}$
 $\nu(NH) = 3340\text{ cm}^{-1}$

ESTER METHYLIQUE (PHENOTHIAZINYL-10) ACETIQUE (52)

Il peut être préparé par action directe du diazométhane sur (51) ou en estérifiant l'acide par le mélange méthanol-acide sulfurique

5 g de (50) sont chauffés à reflux 5 heures d'une solution (100 ml) de méthanol contenant 5% d'acide sulfurique concentré. L'alcool chassé, on extrait à l'éther, que l'on lave à l'eau jusqu'à neutralité et sèche sur sulfate de sodium, après filtration on évapore à sec. Il reste une huile (4,7 g) qui cristallise avec un peu d'éther. La recristallisation dans l'alcool donne des prismes incolores.

Rendement : 88 %

F = 92°

Analyse $C_{15}H_{13}NO_2S$: calc. % C 66,42 H 4,79 N 5,16 S 11,81
(271) tr. 66,37 4,87 5,09 11,99

I.R. (KBr) $\nu(CO) = 1750\text{ cm}^{-1}, 1210\text{ cm}^{-1}$

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 254\text{ m}\mu$, $\log E = 4,57$, $\lambda_{\text{max}} = 308\text{ m}\mu$, $\log E = 3,83$
(alcool)

R.M.N. (deutérochloroforme) 5,32T (CH_2)
6,23T (CH_3)

ESTER ETHYLIQUE (PHENOTHIAZINYL-10) ACETIQUE (53)

5 g de (50) sont chauffés à reflux 6 heures dans 100 ml d'alcool, contenant 5 ml d'acide sulfurique concentré. Après évaporation de l'alcool, on reprend par l'eau et on extrait à l'éther. L'éther est ensuite distillé et le résidu obtenu cristallise au fur et à mesure de la distillation.

A noter que ce produit cristallise dans l'alcool à 95° et se présente sous deux formes allotropiques :

- La forme α de F = 102° que l'on obtient directement par cristallisation des solutions alcooliques en longues aiguilles plates.
- La forme β de F = 112° obtenue par chauffage à la fusion de la forme α qui se resolidifie pour fondre à 112°.

Analyse $C_{16}H_{15}NO_2S$: calc. C 67,37 H 5,26 N 4,91 S 11,23
(285) tr. 67,26 5,45 4,71 11,50

I.R. (KBr) ν (CO) = 1740, 1220 cm^{-1}

U.V. λ_{max} = 253 m μ , log ϵ = 4,55 ; λ_{max} = 309 m μ , log ϵ = 3,84
(alcool)

R.M.N. (deutérochloroforme) : 8,57 τ , 8,70 τ , 8,83 τ (CH_3), 5,44 τ
5,57 τ , 5,70 τ , 5,83 τ (CH_2)(éthyl), 5,44 τ (CH_2)

HYDRAZIDE DE (52)

3 g d'ester (52) sont dissous dans 50 ml d'alcool anhydre, auquel on ajoute 5 ml d'hydrate d'hydrazine à 98 %. Le mélange est refluxé 6 heures et laissé ensuite refroidir à température ambiante ; après refroidissement on essore les aiguilles blanches que l'on lave avec un peu d'alcool anhydre.

Rendement = 90 % (2,7 g)

F = 219-220°

Analyse $C_{14}H_{13}N_3OS$ calc. % C 61,98 H 4,92 N 15,49
(271) tr. 62,16 4,80 15,57

I.R. ν (CO) = 1615, 1655 cm^{-1}

ν (NH) - (NH₂) = 3130, 3430 cm^{-1}

ESSAIS DE CYCLISATIONS DE L'ACIDE (PHENOTHIAZINYL-10)ACETIQUE (50)

1°) par l'anhydride acétique

5 g de (50) sont traités par 50 ml d'anhydride acétique dans 30 ml d'acide acétique glacial au reflux durant deux heures. La solution se colore en vert et il précipite par refroidissement des prismes courts d'acétyl-10-phénothiazine (4), que l'on essore et lave à l'eau jusqu'à neutralité.

F = 199° (littérature F = 198°) (56)

U.V. $\lambda_{\max} = 229 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,32$; $\lambda_{\max} = 262 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,99$
(alcool)

I.R. (KBr) $\nu(\text{CO}) = 1670 \text{ cm}^{-1}$

Epreuve du mélange : F = 198-199°

2°) par l'anhydride trifluoroacétique

5 g de (50) sont mis en suspension dans 25 ml de benzène anhydre, et l'on introduit après refroidissement 4 ml d'anhydride trifluoroacétique sous agitation. On assiste à une dissolution immédiate de l'acide et à l'apparition d'une vive coloration violette. On laisse sous agitation 5 minutes et on verse ensuite avec précaution le mélange dans de la glace pilée. On extrait avec 50 ml de benzène que l'on lave à l'eau, au carbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation à sec du solvant, on obtient de longues aiguilles incolores. On note la présence de fluor (4,2).

F = 110-11°

Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{NOSF}_3$: calc. C 56,37 H 2,68 N 4,69

tr. 57,16 2,39 4,58

I.R. (KBr) $\nu(\text{CO}) = 1710 \text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{CF}_3) = 1126, 1295 \text{ cm}^{-1}$

U.V. $\lambda_{\max} 229 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,32$; $\lambda_{\max} 262 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,04$
(alcool)

Un échantillon de trifluoroacétyl-10 phénothiazine (56) a été préparé directement par action de l'anhydride trifluoroacétique sur la phénothiazine. Le produit obtenu présente les mêmes caractéristiques physiques et spectrales que le produit précédemment synthétisé.

3°) Au moyen de l'acide sulfurique concentré

A 20 ml d'acide sulfurique concentré dans un ballon de 50 ml refroidi extérieurement par de la glace, on ajoute par fractions 2 g d'acide (50). Il y a apparition d'une couleur violette. Le mélange est chauffé une heure au bain de vapeur. L'huile résiduelle est versée dans de la glace et est extraite avec 100 ml d'éther que l'on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec. On recueille ainsi 1,6 g de phénothiazine provenant de la dégradation de l'acide de départ.

F = 181°

épreuve du mélange F = 180°

CHAPITRE IV

ACIDE B (PHENOTHIAZINYL-10) PROPIONIQUE (59)

Une suspension de 83,3 g (environ 0,33 mol) de nitrile (18), 450 ml de méthanol et 90 g de soude dans 50 ml d'eau sont refluxés avec agitation durant 15 heures. Le mélange est ensuite versé dans 10 litres d'eau glacée. L'acidification par l'acide chlorhydrique concentré, donne un produit brut très bleu contenant entre 20 et 30 % de phénothiazine suivant les cas. Après essorage ce produit est mis en suspension dans un excès de soude 2N, quel'on porte à ébullition et filtre chaud. Le filtrat refroidi est porté à pH₂ et l'acide précipité est filtré. La purification finale est effectuée en laissant l'acide macérer dans 80 % d'alcool contenant une trace de rongalite. On obtient suivant les cas entre 60 et 80 % d'acide que l'on peut recristalliser dans l'alcool à 95 en aiguilles blanches.

F = 160-162° (littérature 161°) (56)

ce produit est sensible à la lumière et peut être séché à l'aide d'une lampe I.R.

I.R. (KBr) ν (CO) = 1735 cm⁻¹

ν (OH) = 1265, 935, 3180 cm⁻¹

U.V. λ max 255 mμ, log E = 4,54 ; λ max = 308 mμ, log E = 3,63 (alcool)

ESTER B (PHENOTHIAZINYL-10) PROPIOMETHYLATE (58)

Ce produit peut être facilement préparé par action du diazométhane ou par estérification avec le mélange alcool méthylique-acide sulfurique sur l'acide précédent. (littérature F = 64-65°) (56)

F = 64-65°

Analyse C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ S	calc. %	C	67,34	H	5,30
	tr.		67,50		5,55

I.R. (KBr) ν (CO) = 1752 cm^{-1} , ν (COC) = $1250, 1175\text{ cm}^{-1}$
 U.V. $\lambda_{\text{max}} = 253\text{ m}$, $\log \epsilon = 4,51$; $\lambda_{\text{max}} = 301\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,75$
 (alcool)

Cet ester peut être encore synthétisé à partir du nitrile (18) en faisant dégager un courant d'acide chlorhydrique gazeux, dans une solution méthanolique de ce dernier.

L'hydrolyse basique (58) fournit 75 % d'acide propionique (50) et 25 % de phénothiazine par dégradation.

ESTER β (PHENOTHIAZINYL-10)PROPIOETHYLATE (60)

16 g d'acide (59) dans 40 ml d'alcool éthylique contenant 4,5 ml d'acide sulfurique concentré sont refluxés 6 heures. Le produit réactionnel est versé dans l'eau et extrait à l'éther. L'éther est lavé au bicarbonate de sodium à l'eau jusqu'à neutralité, puis séché sur sulfate de sodium et évaporé. Par cristallisation du résidu avec un peu d'éther, on obtient des aiguilles blanches que l'on peut recristalliser dans l'alcool à 95° .

F = $63^\circ 5$ (littérature F = $62^\circ 5-63^\circ 5$) (67)

I.R. (KBr) ν (CO) = 1740 cm^{-1} , ν (COC) = $1150, 1220\text{ cm}^{-1}$

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 251\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,49$; $\lambda_{\text{max}} = 300\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,74$
 (alcool)

CHLORHYDRATE DU 10-(AMINO-PROPYL-3) PHENOTHIAZINE (57)

5 g de (18) sont placés dans un soxhlet et extraits par 100 ml d'éther contenant 1,6 g d'hydruure d'aluminium-lithium. Après 72 heures le mélange décomposé par addition successive de 1 ml d'eau, 1 ml d'une solution de soude à 20 % et à nouveau 3 ml d'eau. Les sels sont enlevés par filtration et le chlorhydrate d'amine est isolé par passage d'un courant de gaz chlorhydrique dans le filtrat étheré. On obtient ainsi 4,4 g d'un produit bleuâtre qui est recristallisé dans l'alcool.

Rendement : 75 %

F = $228-229^\circ$ (littérature F = $228-229^\circ$) (67)

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SCl}$: calc. % C 61,52 H 5,85 N 9,57
 tr. 61,62 5,63 9,80

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 255\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,51$; $\lambda_{\text{max}} = 305\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,62$

HYDRAZIDE (61) DE L'ACIDE (59)

7 g d'acide (59) (environ 0,026 mol) sont chauffés deux heures en présence de 12 ml d'hydrate d'hydrazine à 98 % dans 50 ml d'alcool anhydre. Les solvants sont ensuite éliminés sous vide et l'huile résiduelle est extraite au benzène, lavée à l'eau jusqu'à neutralité. La phase benzénique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Par refroidissement de l'huile restante et addition d'un peu d'alcool-éther de pétrole, on obtient des aiguilles fines d'hydrazine (61)

F = 98-99°

Rendement = 70 %

Analyse $C_{15}H_{15}N_3OS$: calc. % N 14,73
tr. 14,51

I.R. (KBr) (CO) = 1675 cm^{-1}
(NH), (NH₂) = 3430 cm^{-1} , 3460 , 3500 cm^{-1}

DEDOUBLEMENT DE L'HYDRADINE (61)

Dans les mêmes conditions que précédemment, mais en opérant avec 5 ml d'hydrate d'hydrazine à 98 % pour 7 g d'acide (59) on obtient après refroidissement une cristallisation en aiguilles blanches que l'on peut essorer (poids 6,2 g).

F = 195-196°

Analyse $C_{30}H_{26}N_4O_2S_2$ calc. % N 10,40
tr. 10,23

(PHENOTHIAZINYL-10)PROPANOL-1 (63)

Une solution de 3,35 g (environ 0,012 mol) d'ester (60) dans 30 ml d'ester est additionnée goutte à goutte et sous azote de 50 ml d'éther contenant un gramme d'hydrure d'aluminium-lithium. Après décomposition du complexe par la soude aqueuse et l'eau, on filtre les sels et on évapore le solvant qui abandonne une huile qui cristallise par dissolution dans le minimum d'éther auquel on ajoute une importante quantité d'éther de pétrole.

Après trois jours d'attente, il vient une poudre blanche. Ce produit peut être caractérisé par son phényl uréthane :

F = 112-113° (littérature 112-113°) (67) (alcool)

TENTATIVES DE SUBSTITUTIONS DES CHAINES PROPIONITRILE ET PROPIOMETHYLAMINE

1°) A partir du nitrile (18)

10 g de (18) sont mis en suspension dans 60 ml de benzène anhydre sous atmosphère d'azote. On ajoute ensuite en une demi-heure 2 g d'hydruure de sodium en solution benzénique et on chauffe le mélange une heure. On refroidit et on introduit 4 g de formiate d'éthyle ; on porte au reflux 15 heures et on détruit ensuite l'excès d'hydruure par quelques ml de méthanol, puis par l'eau et la couche benzénique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec.

F = 179-180° F phénothiazine = 180°

Epreuve du mélange F = 178-180°

2°) A partir de l'ester (60)

Dans les mêmes conditions que ci-dessus, on obtient également une dégradation de la chaîne propionique en phénothiazine.

F = 179-181° F phénothiazine = 180°

Epreuve du mélange = 179-180°

TENTATIVES DE CONDENSATIONS DU BROMOMALONATE D'ETHYLE SUR LA PHENOTHIAZINE

Le bromomalonate d'éthyle a été préparé selon la technique des organic synthèses (126) (b = 130°/40mm).

20 g de phénothiazine sont mis en suspension dans 150 ml de benzène anhydre et l'on introduit en une demi-heure 3,5 g d'hydruure de sodium. On porte au reflux une heure, et après refroidissement on ajoute 18 g de bromomalonate d'éthyle dans 50 ml de benzène anhydre puis on porte le mélange au reflux 24 heures. Après refroidissement, on détruit l'excès d'hydruure par du méthanol anhydre puis par de l'eau. On lave la couche benzénique à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur sulfate que l'on filtre, et on évapore le solvant à sec. On recueille les cristaux; des plaques gris-blanc :

F = 179-180° F phénothiazine = 180°

Epreuve du mélange F = 180-181°

CYCLISATIONS DE L'ACIDE (59)

SYNTHESES DE LA DIHYDO-1,2,3H-PYRIDO (3,2,1-k1)PHENOTHIAZINE-ONE-3 (64)

1°) par l'anhydride phosphorique

Ce produit a été synthétisé pour la première fois par SMITH (56) en 1950, par action de l'anhydride phosphorique sur l'acide (59). Nous avons essayé de préciser les conditions expérimentales optimum pour l'élaboration de ces produits.

Influence du rapport $R = P_2O_5$ /acide de départ en poids :

a) R = 10

10 g d'acide (59) (0,037 mol) sont traités par 100 g d'anhydride phosphorique dans 200 ml de benzène anhydre. Le mélange est chauffé une heure au bain de vapeur et on le laisse ensuite à température ambiante une nuit entière. Le produit de la réaction est traité avec précaution par un mélange eau-glace, et la phase benzénique est ensuite lavée à l'eau, puis avec une solution de carbonate de sodium, à nouveau à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après filtration le solvant est évaporé sous vide et le résidu repris par l'alcool est dilué avec de l'eau. Le produit ne cristallisant pas, est tiré à sec et l'huile restante est chromatographiée sur colonne d'alumine Woelm d'activité 1.

Eluant benzène : 4,95 g de cétone (64)

Rendement = 53 %

F = 108-110°

Recristallisation dans l'alcool F = 112-113°

Eluant acétate d'éthyle 5/éther 5 et acétate d'éthyle : 3,8 g de (66)

Rendement = 41 %

F = 205-206°

Recristallisation dans l'acétate d'éthyle F = 208-209°

b) R = 5

En partant de 10 g d'acide (59) et de 50 g d'anhydride phosphorique que l'on traite dans les mêmes conditions que précédemment, on aboutit après chromatographie sur colonne d'alumine Woelm d'activité 1 :

- Eluant benzène : 7,1 g de cétone cyclique (64)

rendement = 76 %

F = 112-113° (alcool)

-Eluant acétate d'éthyle 5/éther 5 et acétate d'éthyle : 1,5 g (66)

rendement = 16 %

F = 208-209° (acétate d'éthyle)

c) R = 3

Avec 30 g d'anhydride phosphorique et 30 g d'acide (59), traités dans les mêmes conditions que ci-dessus, on arrive après chromatographie :

- Eluant benzène 8,9 g de (64)

Rendement = 95 %

F = 112-113° (alcool)

- Eluant éther 5/acétate d'éthyle 5 et acétate d'éthyle : 200 mg (66)

F = 108-109° (acétate d'éthyle)

Analyse (64) $C_{15}H_{11}NOS$ Calc. % C 71,14 H 4,35 N 5,53

(253) tr. 71,23 4,28 5,47

" (66) $C_{15}H_9NOS$ calc. % C 71,71 H 3,59 N 5,58

(251) tr. 71,82 3,35 5,75

I.R. (64) (KBr) $\nu(CO) = 1685\text{ cm}^{-1}$

" (66) " $\nu(CO) = 1630\text{ cm}^{-1}$, $(C=C) = 1630\text{ cm}^{-1}$

U.V. (64) $\lambda_{\max} = 245\text{ m}\mu$, $\log E = 4,44$; $\lambda_{\max} = 294\text{ m}$, $\log E = 3,77$

(alcool) $\lambda_{\max} = 390\text{ m}\mu$, $\log E = 3,77$

U.V. (66) $\lambda_{\max} = 240\text{ m}\mu$, $\log E = 4,46$

(alcool) $\lambda_{\max} = 295\text{ m}\mu$, $\log E = 3,95$

$\lambda_{\max} = 380\text{ m}\mu$, $\log E = 4,09$

R.M.N. (64) (fig 5 : deutérochloroforme)

CH_2 en position 1 : 5,83 τ ; 5,87 τ ; 5,94 τ ; 5,97 τ ; 6,02 τ ; 6,05 τ

CH_2 en position 2 : 7,05 τ ; 7,08 τ ; 7,13 τ ; 7,18 τ ; 7,23 τ ; 7,27 τ

H en position 4 : 2,23 τ ; 2,25 τ ; 2,35 τ ; 2,37 τ

(66) (fig 6 : deutérochloroforme) :

CH en position 1 : 1,92 τ ; 2,05 τ ;

CH en position 2 : 3,50 τ ; 3,63 τ ;

H en position 4 : 1,85 τ ; 1,88 τ ; 1,93 τ ; 1,98 τ .

(fig 7 : diméthylsulfoxyde : d_6)

CH en position 1 : 1,62 τ ; 1,75 τ ;

CH en position 2 : 3,52 τ ; 3,65 τ ;

H en position 4 : 2,00 τ ; 2,03 τ ; 2,12 τ ; 2,15 τ .

2°) par l'anhydride trifluoroacétique

Un mélange de 10 g (environ 0,037 mol) d'acide (59), 40 ml de benzène anhydre et 8 g (0,038 mol) d'anhydride trifluoroacétique sont chauffés aureflux du benzène 5 minutes au bain de vapeur. Il est ensuite versé dans la glace et la solution benzénique est lavée au carbonate de sodium ; par décantation on sépare la phase aqueuse dont l'acidification fournit 250 mg d'acide de départ non entré en réaction. La solution benzénique est ensuite lavée à l'eau jusqu'à neutralité et est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, l'huile jaune résultante cristallise par refroidissement. On recristallise dans l'alcool en un premier jet de 7,65 g, les eaux mères fournissent un second jet de 1,5 g. Rendement = 83 %

F = 112-113°

Phenylhydrazone F = 167° (cristaux jaunes ; alcool)

3 H-PYRIDO(3,2,1-kl)-PHENOTHIAZINE-ONE-3 (66)

Un mélange de 2 g de dihydro-1,2-3H-pyrido(3,2,1-kl)phénothiazine-one-3 (64) et 300 mg de charbon palladié est refluxé 4 heures dans 100 ml de benzène-anhydre. Le mélange réactionnel est filtré chaud et le filtrat refroidi à température ambiante fournit 1,78 g de cétone éthylénique (66)

Rendement = 83 %

F = 208-209° (acétate d'éthyle)

Analyse $C_{15}H_9NOS$:	calc.	C	71,71	H	3,59	N	5,58
(251)	tr.		71,52		3,51		5,42

F (littérature = 207-208°) (66)

DERIVE SULFONE DE (64)

A 20 ml d'acide sulfurique concentré, refroidi par de la glace on ajoute par fractions 2 g (0,0074 mol) d'acide (59). Le mélange est chauffé au bain de vapeur durant une heure et le liquide foncé obtenu est versé dans la glace où un précipité orange apparaît. Le produit est filtré et lavé avec des fractions différentes d'eau, d'alcool et d'éther. L'acide sulfonique obtenu est insoluble dans la plupart des solvants organiques et ne fond pas avant 300°. Il est facilement soluble dans les bases.

Analyse $C_{15}H_{12}N_2O_4S_2$	calc. %	C	54,04	H	3,33	N	4,19
(334)	tr.		54,09		3,15		4,29

DIHYDRO-1,2-3H-PYRIDO(3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE-OL-3 (67)

A une solution de 2,53 g (0,01 mol) de cétone cyclique (64) dans 100 ml de méthanol anhydre, on ajoute en refroidissant le mélange réactionnel par de la glace 800 mg de borohydrure de sodium (0,02 mol). On assiste dès le début à une décoloration de la solution. Le mélange est abandonné une nuit à froid, puis concentré à 20 ml, et repris par l'eau. Il est ensuite extrait au benzène, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Il reste une huile blanche qui cristallise avec un peu de benzène additionné d'éther de pétrole.

Rendement = 90 % (2,3 g)

F = 124° (alcool) (littérature F = 124°) (29)

Analyse $C_{15}H_{13}NOS$	calc. % C	70,58	H	5,13	N	5,49
(255)	tr.	70,45		5,28		5,45

I.R. (KBr) : $\nu(OH)$: 3280 cm^{-1} (associé)

U.V. λ_{max} = 236 m μ , log ϵ = 4,06

(alcool) λ_{max} = 260 m μ , log ϵ = 4,64

λ_{max} = 318 m μ ; log ϵ = 3,72

R.M.N. (deutérochloroforme)

7,85 τ (CH_2 en 1 et CH_2 en 2)

6,42 τ (OH) ; 5,37 τ (H en 3)

Signalons que la réduction a été opérée dans l'éther par l'hydrure d'aluminium-lithium par GODEFROI et WITTLE (29) avec un rendement de 72 %.

Un acétate (68) de cet alcool peut être préparé par action de l'anhydride acétique dans la pyridine à froid durant 24 heures.

F = 105°5-106°

R.M.N. (deutérochloroforme) (fig. 17)

7,92 τ (CH_3) ; 3,98 τ ; 4,04 τ ; 4,10 τ (H en position 3)
 (CH_2 en position 2) 7,84 τ ; 7,79 τ ; 7,82 τ ; 7,72 τ ; 7,70 τ ; 7,67 τ ;
 7,64 τ ; 7,61 τ

(CH_2 en position 1) 6,35 τ ; 6,27 τ ; 6,24 τ ; 6,17 τ ; 6,15 τ ; 6,13 τ

OXIME DE (64)

Un mélange de 5 g de cétone (64), 2,76 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 50 ml d'alcool à 95° sont refluxés durant 5 heures. Après une demi-heure environ, l'oxime précipite. Le produit est séparé par filtration, et laissé macérer dans l'alcool refroidi par de la glace pour donner 4,1 g d'aiguilles jaune pâle :

Rendement = 78 %

F = 207-208° (littérature F = 206°5-208°) (29)

Analyse $C_{15}H_{12}N_2OS$ calc. % N 10,44

(268) tr. 10,59

I.R. (KBr) $\nu(C=N)$ = 1630 cm^{-1}

$\nu(OH)$ = 3260 cm^{-1} (associé)

U.V. λ_{max} = 246 m, log ϵ = 4,36

(alcool) λ_{max} = 264 m, log ϵ = 4,36

λ_{max} = 318 m, log ϵ = 3,54

DIHYDRO-1,2-AMINO-3-3H PYRIDO (3,2,1-kl) PHENOTHIAZINE (70)

La réduction de 8,70 g (environ 0,032 mol) de l'oxime précédente (69) au moyen de l'hydrure d'aluminium-lithium dans le tétrahydrofurane, conduit après 8 heures de reflux et par la technique habituelle à 6,2 g d'amine.

Rendement = 76 %

F = 122-123° (littérature F = 122-123°) (29)

Analyse $C_{15}H_{14}N_2S$ calc. % N 11,02

(254) tr. 10,78

L'amine donne un chlorhydrate synthétisé au moyen d'une solution de méthanol chlorhydrique F = 191-195° (littérature 185-195°) (29), ainsi qu'un dérivé acétylé de F = 172-173° (littérature 172-173°) (29).

DIHYDRO-1,2-3H PYRIDO (3,2,1-kl) PHENOTHIAZINE-ONE_3-ETHYLENE CETAL (71)

10 g de cétone cyclique (64) sont traités par 5 g d'éthylène glycol, 150 mg d'acide para-toluène sulfonique dans 150 ml de benzène anhydre, durant 12 heures, l'eau azéotropique étant distillée au fur et à mesure de la réaction. Après refroidissement, on lave le benzène au bicarbonate de sodium puis à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur carbonate de potassium sec et on obtient ainsi 11,2 g de cétal qui cristallise avec un peu d'éther.

Rendement = 97 %

F = 122-123° (benzène-hexane)

Analyse $C_{17}H_{15}NO_2S$ calc. % C 68,67 H 5,08 N 4,71

(297) tr. 68,50 4,97 4,89

I.R. (KBr) ν (cétal) : 1015, 1028, 1042, 1061, 1080 cm^{-1}

U.V. λ_{max} = 243 m μ ; log ϵ = 4,10

(alcool) λ_{max} = 258 m μ ; log ϵ = 4,65

λ_{max} = 319 m μ ; log ϵ = 3,72

BENZYL-2-3H-PYRIDO(3,2,1-k1)PHENOTHIAZINE-ONE-3 (73)

5 g de cétone cyclique, 5 g de benzaldéhyde, et 70 ml d'alcool absolu en présence de 3,5 ml de soude 5N sont agités 20 minutes et abandonnés quatre heures. Le précipité jaune obtenu est essoré et recristallisé dans la méthanol en aiguilles prismatiques jaunes (3,5 g).

Rendement = 54 %

F = 164° (littérature F = 164°) (72)

Analyse $C_{22}H_{15}NOS$ calc. % C 77,40 H 4,43 N 4,10
(341) tr. 77,26 4,28 4,05

I.R. (KBr) ν (CO) 1628 cm^{-1} et (ν C=C)

U.V. λ_{max} = 248 m μ ; log E = 4,45

(alcool) λ_{max} = 298 m μ ; log E = 3,87

λ_{max} = 386 m μ ; log E = 4,03

R.M.N. (deutérochloroforme)

6,00 τ (CH_2) ; 2,30 τ (H en 1)

1,76 τ ; 1,83 τ ; 1,86 τ ; 1,93 τ (H en 4)

(DIMETHYL-3,4-BENZYL)-2-3H PYRIDO(3,2,1-k1)PHENOTHIAZINE-ONE-3 (74)

5 g de cétone cyclique (64), 5 g de 3-4 diméthoxy-benzaldéhyde et 80 ml d'alcool absolu en présence de 5 ml de soude 5N sont chauffés au reflux une demi-heure et refroidis ensuite. L'alcool est concentré sous vide et additionné d'un peu d'éther de pétrole. Après refroidissement, le produit cristallise en aiguilles jaunâtres.

Rendement = 48 % (3,8 g)

F = 158° C (alcool)

Analyse $C_{24}H_{19}NO_3S$ calc. % C 71,81 H 4,77 N 3,49
tr. 71,22 5,16 3,14

I.R. (KBr) ν (CO), ν (C=C) = 1630 cm^{-1}

U.V. λ_{max} = 247 m μ ; log E = 4,48

(alcool) λ_{max} = 287 m μ ; log E = 3,96

λ_{max} = 386 m μ ; log E = 4,04

(DINITRO-2,4-BENZYL)-2-3H-PYRIDO-(3,2,1-kl)PHENOTHIAZINE-ONE-3 (75)

5 g de cétone cyclique (64), 5 g de 2,4 dinitrobenzaldéhyde (75) et 100 ml d'alcool absolu en présence de 4 ml de soude 5N, sont refluxés une heure et demie. Après refroidissement on assiste à une précipitation violet foncé que l'on essore et rince à l'alcool. Le produit obtenu est noirâtre et peu soluble dans les solvants organiques usuels.

Rendement = 49 % (4,2 g)

F = supérieur à 300°

Analyse $C_{22}H_{13}N_3O_5S$	calc. %	C 61,25	H 3,04	N 9,74
(431)	tr.	60,80	3,42	9,32

I.R. (KBr) ν (CO), ν (C=C) 1620 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{max} = 247 m\mu$; $\log \epsilon = 4,47$

(alcool) $\lambda_{max} = 291 m\mu$; $\log \epsilon = 3,93$

$\lambda_{max} = 388 m\mu$; $\log \epsilon = 4,06$

SYNTHESES DE BASES DE MANNICH A PARTIR DE (64)

La technique opératoire est sensiblement la même pour toutes les bases de Mannich synthétisées.

Dans un ballon de 250 ml, surmonté d'un réfrigérant, on introduit 10 g de cétone cyclique (64) (environ 0,04 mol), environ 0,05 mol de chlorhydrate d'amine considérée et 3 g de paraformaldéhyde (environ 0,1 mol). On ajoute ensuite 200 ml d'alcool à 95° et 4 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe le mélange au reflux durant deux heures, puis on arrête le chauffage et on ajoute à nouveau 0,05 mol de chlorhydrate d'amine et 3 g (0,1 mol) de paraformaldéhyde. La solution est portée au reflux 12 heures. On concentre ensuite à 40 ml environ et le chlorhydrate d'amine précipite au sein du mélange réactionnel. Il est essoré et lavé à l'acétone anhydre. La purification peut être effectuée par dissolution du chlorhydrate d'amine dans l'eau et filtration de l'insoluble. Les eaux sont rendues basiques par une solution d'ammoniaque à 20 % et le solide précipité est extrait au chloroforme. On peut chasser le chloroforme et obtenir ainsi la base. Dans certains cas (pyrrolidine, éthanolamine) on acidifie par l'acide chlorhydrique dilué afin de réobtenir le chlorhydrate d'amine plus intéressant.

1°) CHLORHYDRATE DE DIMETHYLAMINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2-3H-PYRIDO (3,2,1-kl) PHENOTHIAZINE-ONE-3 (76)

Rendement = 72 % (9,8 g de cristaux jaunes)

F = 174-175° (alcool)

Analyse $C_{18}H_{19}N_2OS Cl$	calc. %	C 62,34	H 5,48	N 8,08
(346,5)	tr.	61,62	5,22	8,37

I.R. (KBr) $\nu(\text{CO})$ 1685 cm^{-1}
 $\nu(\text{NH})$ 2500, 2780, 2830, 3000 cm^{-1}
 U.V. $\lambda_{\text{max}} = 245 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,44$
 (alcool) $\lambda_{\text{max}} = 294 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,69$
 $\lambda_{\text{max}} = 408 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,57$

2°) CHLORHYDRATE DE DIETHYL AMINOETHYL-2-1,2-DIHYDRO-3H-PYRIDO(3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE-ONE-3 (77)

Rendement = 53 % (7,8 g de cristaux jaunes)

F = 138-140° (acétone)

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{SOCl}$ calc. % N 7,47
 (374,5) tr. 7,02

I.R. (KBr) $\nu(\text{CO})$ 1685 cm^{-1}
 $\nu(\text{NH})$ 2600, 2650, 2850, 2970 cm^{-1}
 U.V. $\lambda_{\text{max}} = 245 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,45$
 (alcool) $\lambda_{\text{max}} = 298 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,67$
 $\lambda_{\text{max}} = 409 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,56$

3°) CHLORHYDRATE DE PYRROLIDINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2,3H-(3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE-ONE-3, MONOHYDRATE (78)

Rendement = 74 % (11,3 g de cristaux jaunes oranges)

F = 157-158° (acétate d'éthyle)

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$ calc. % C 61,46 H 5,88 N 7,18
 (390,5) tr. 61,20 6,08 7,30

I.R. (KBr) $\nu(\text{CO})$ 1685 cm^{-1}
 $\nu(\text{NH})$ 2520, 2580, 2640, 2710, 3000 cm^{-1}
 U.V. $\lambda_{\text{max}} = 246 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,44$
 (alcool) $\lambda_{\text{max}} = 294 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,65$
 $\lambda_{\text{max}} = 416 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,56$

4°) CHLORHYDRATE DE PIPERIDINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2,3H-PYRIDO(3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE-ONE-3 (79)

Rendement = 83 % (12,8 g de cristaux jaune-oranges)

F = 200-201° (nitrométhane-éther)

Analyse $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OSCl}$ calc. % C 65,20 H 5,95 N 7,24
 (386,5) tr. 65,08 6,08 7,60

I.R. (KBr) ν (CO) 1690 cm^{-1}
 ν (NH^+) $2550, 2680, 2770, 2880, 2980\text{ cm}^{-1}$
 U.V. $\lambda_{\text{max}} = 245\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,46$
 (alcool) $\lambda_{\text{max}} = 295\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,69$
 $\lambda_{\text{max}} = 406\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,58$

5°) CHLORHYDRATE DE MORPHOLINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2-3H
PYRIDO(3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE-ONE-3 (80)

Rendement = 76 % (11,7 g) ~~sp~~érules jaunes
 F = $162-163^\circ$ (alcool)

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$	calc. %	C 62,42	H 5,46	N 7,28
(384,5)	tr.	62,12	5,64	6,97

I.R. (KBr) ν (CO) 1687 cm^{-1}
 ν (NH^+) $2560, 2620, 2770, 2830, 3000\text{ cm}^{-1}$

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 246\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,45$
 (alcool) $\lambda_{\text{max}} = 294\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,67$
 $\lambda_{\text{max}} = 405\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,58$

6°) CHLORHYDRATE DE BENZYLAMINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2-3H
PYRIDO(3,2,1-k1) ONE-3 (81)

Rendement = 82 % (13,2 g) cristaux jaune-oranges
 F = $196-196,5^\circ$ (méthanol)

Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$	calc. %	C 66,73	H 4,91	N 6,87
(407,5)	tr.	66,85	5,02	6,87

I.R. (KBr) ν (CO) 1685 cm^{-1}
 ν (NH^+) $2610, 2720, 2770, 2810, 2870, 3000\text{ cm}^{-1}$

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 245\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,30$
 (alcool) $\lambda_{\text{max}} = 293\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,69$
 $\lambda_{\text{max}} = 412\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,58$

7°) CHLORHYDRATE D'ETHANOLAMINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2,3H
PYRIDO(3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE-ONE-3 (82)

Rendement = 89 % (12,7 g) cristaux jaunes
 F = $165,5-167^\circ$ (alcool)

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$	calc. %	C 59,58	H 5,24	N 7,72
(362,5)	tr.	59,43	5,29	8,01

I.R. (KBr) ν (CO) 1690 cm^{-1}
 ν (NH_2^+) $2400, 2800, 2850, 3000\text{ cm}^{-1}$
 ν (OH) 3570 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 245\text{ m}\mu$; $\log E = 4,49$
 (alcool) $\lambda_{\text{max}} = 294\text{ m}\mu$; $\log E = 3,69$
 $\lambda_{\text{max}} = 416\text{ m}\mu$; $\log E = 3,60$

ETHANOL AMINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2-3H PYRIDO (3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE
ONE-3 (83)

5 g de chlorhydrate (82) sont dissous dans l'eau par fractions et la base est libérée à froid au moyen d'une solution de soude 1N. Après essorage, le produit est lavé à l'eau et on obtient des cristaux rouge-oranges

F = $130-132^\circ$ (méthanol)

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	calc. %	C 66,25	H 5,32	N 8,58
(326)	tr.	66,26	5,53	8,52

I.R. (KBr) ν (CO) 1690 cm^{-1}
 ν (NH) 3345 cm^{-1} ; ν (OH) 3560 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 247\text{ m}\mu$; $\log E = 4,57$
 (alcool) $\lambda_{\text{max}} = 299\text{ m}\mu$; $\log E = 3,69$
 $\lambda_{\text{max}} = 421\text{ m}\mu$; $\log E = 3,54$

ESSAI DE LIBERATION DE LA BASE DE (76)

Un essai de libération de la base de (76), à partir de 2 g de chlorhydrate de ce produit dans les mêmes conditions que précédemment ne fournit pas la base attendue, mais la cétone éthylénique (66) après purification.

F = $209-210^\circ$

F (66) = $208-209^\circ$

Epreuve du mélange F = $208-210^\circ$

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NOS}$	calc. %	C 71,71	H 3,59	N 5,58
	tr.	72,12	3,78	5,45

REDUCTIONS DES BASES DE MANNICH PRECEDENTES : SYNTHESES D'AMINO-ALCOOLS

Comme précédemment, dans la synthèse des bases de Mannich, nous avons utilisé ici un mode opératoire général.

3 g de chlorhydrate d'amine sont placés dans un ballon refroidi par de la glace et contenant 150 ml de méthanol anhydre. On intro-

duit 2 g de borohydrure de sodium dans la solution en trois temps : d'abord un gramme et on laisse la réduction s'opérer à froid une heure environ ; puis on ajoute 500 mg d'hydrure et enfin une demi-heure plus tard encore 500 mg. On observe une décoloration progressive de la solution du jaune foncé au jaunâtre pâle. On abandonne 24 heures à température ambiante, et le mélange est ensuite concentré sous vide à 30 ml de méthanol. On ajoute de l'eau et on extrait au benzène que l'on lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sur carbonate de potassium et évapore sous vide. En général, par cristallisation avec un peu de méthanol, on obtient les alcools attendus.

1°) DIMETHYL AMINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2-3H PYRIDO (3,2,1-k1)

PHENOTHIAZINE-OL-3 (84)

Rendement = 89 % (2,4 g d'aiguilles blanches)

F = 120-121° (éther)

Analyse $C_{18}H_{20}N_2OS$	calc. %	C	69,23	H	6,41	N	8,97
(312)	tr.		69,05		6,48		8,63

U.V. $\lambda_{max} = 234 m\mu$; $\log \epsilon = 4,10$

$\lambda_{max} = 262 m\mu$; $\log \epsilon = 4,71$

(alcool) $\lambda_{max} = 318 m\mu$; $\log \epsilon = 3,74$

F (chlorhydrate) (cristaux violets) = 183-184°

2°) PYRROLIDINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2-3H PYRIDO (3,2,1-k1)

PHENOTHIAZINE-OL-3 (85)

Rendement = 92 % (2,4 g) (aiguilles blanches dans l'alcool)

F = 158-159°

Analyse $C_{20}H_{22}N_2OS$	calc. %	C	71,00	H	6,51	N	8,28
(338)	tr.		70,67		6,42		7,98

U.V. $\lambda_{max} = 234 m\mu$; $\log \epsilon = 4,06$

(alcool) $\lambda_{max} = 262 m\mu$; $\log \epsilon = 4,62$

$\lambda_{max} = 318 m\mu$; $\log \epsilon = 3,95$

3°) PIPERIDINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2-3H PYRIDO (3,2,1.-k1)

PHENOTHIAZINE-OL-3 (86)

Rendement = 80 % (2,2 g d'aiguilles blanches) (méthanol)

F = 154-155°

Analyse $C_{21}H_{24}N_2OS$	calc.	C	71,59	H	6,82	N	7,95
(352)	tr.		71,56		7,06		7,70

U.V. $\lambda_{\max} = 234 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,03$
 (alcool) $\lambda_{\max} = 262 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,58$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,68$

4°) MORPHOLINOMETHYL-2-DIHYDRO-1,2-3H PYRIDO (3,2,1-k1)

PHENOTHIAZINE-OL-3 (87)

Rendement = 40 % (11 g) (alcool)

F = 161-163°

Analyse $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ calc. % N 8,00
 (350) tr. 7,83

U.V. $\lambda_{\max} = 234 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,04$
 (alcool) $\lambda_{\max} = 262 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,61$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,83$

5°) ETHANOL AMINOETHYL-2-DIHYDRO-1,2,3H PYRIDO (3,2,1-k1)

PHENOTHIAZINE-OL-3 (88)

a) A partir du chlorhydrate d'amine (82)

Rendement = 89 % (2,4 g) (méthanol)

F = 121-122°

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ calc. % C 65,88 H 6,09 N 8,53
 (328) tr. 65,68 6,03 8,32

U.V. $\lambda_{\max} = 234 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,00$
 (alcool) $\lambda_{\max} = 262 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,31$
 $\lambda_{\max} = 318 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,54$

b) A partir de la base (83)

3 g de bases sont traités comme précédemment et permettent d'obtenir 2,7 g d'alcool secondaire qui recristallisent dans le méthanol.

Rendement = 90 %

F = 121-122°

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ calc. % C 65,85 H 6,09 N 8,53
 (328) tr. 65,99 5,98 8,21

F chlorhydrate = 194-195° (cristaux bruns)

CYANO ETHYLATION DE LA CETONE CYCLIQUE (64)

La cyanoéthylation est menée selon la méthode décrite pour la nitrile (18); (environ 0,02 mol), 5 g de cétone cyclique (64), refroidis par de la glace dans un erlenmeyer de 100 ml, sont traités par 15 ml d'acrylonitrile distillé sur hydroquinone, auxquels on ajoute 2 gouttes de triton B. Une coloration rouge apparaît dès que les premières gouttes de catalyseur tombent dans la solution. Quand la réaction initiale est terminée, on ajoute 40 ml de dioxane anhydre, et on porte le mélange au reflux une heure et demie. Après refroidissement, le produit est précipité dans de la glace et extrait à l'acétate d'éthyle, lequel est ensuite séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Par chromatographie sur une colonne de silice montée sur du benzène, on isole :

- Eluant benzène (5 premiers ballons de 100 ml) : environ 240 mg de cétone de départ (64)

F = 111-112°

- Eluant benzène : 250 mg de cétone monocyano éthylée (89)

F = 222-124° (alcool)

I.R. (KBr) $\vee$ (CO) 1698 cm^{-1}
 $\vee$ (CN) 2260 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 245 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,49$

(alcool) $\lambda_{\text{max}} = 294 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,71$

$\lambda_{\text{max}} = 415 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,59$

- Eluant benzène 3/acétate d'éthyle 7/benzène 5/acétate d'éthyle 5

Rendement = 70 % (4,9 g de cétone dicyano-éthylée) (90)

F = 146°5-147° (benzène-hexane)

Analyse	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$	calc. %	C 70,19	H 4,73	N 11,69
(359)	tr.		69,89	4,78	11,23

I.R. $\lambda_{\text{max}} = 247 \text{ m}$; $\log \epsilon = 4,57$

(alcool) $\lambda_{\text{max}} = 294 \text{ m}$; $\log \epsilon = 3,77$

$\lambda_{\text{max}} = 421 \text{ m}$; $\log \epsilon = 3,67$

REDUCTIONS DE (90)

1°) Par le borohydrure de sodium

2 g de (90) sont traitées par 100 mg de borohydrure de sodium en solution méthanolique (100 ml), à froid durant 24 heures. On assiste à une décoloration de la solution dès le début de l'addition du borohydrure. La solution est ensuite concentrée sous vide à 20 ml et reprise par de l'eau. Elle est extraite au benzène, lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate et filtrée. Après évaporation du solvant,

on recueille un produit blanc-jaunâtre qui cristallise avec un peu d'éther :

Rendement = 80 % (1,5 g)

F = 70-72° (benzène-hexane)

Analyse $C_{21}H_{19}N_3OS$	Calc. %	N	11,63
(361)	tr.		11,26

I.R. (KBr) $\vee$ (OH) 3520 cm^{-1}
 $\vee$ (CN) 2260 cm^{-1}

2°) Par l'hydrure d'aluminium-lithium :

2 g de (90) sont dissous dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre et introduits sous azote et avec agitation dans une suspension de 600 mg d'hydrure d'aluminium-lithium dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre. Après un reflux de 18 heures, le chauffage est arrêté et en refroidissant par de la glace, on décompose l'excès d'hydrure par 10 gouttes d'acide acétique et 4 ml de soude 5N. Après filtration sur celite, du précipité d'aluminate de sodium, on évapore le solvant qui abandonne une huile blanc-jaunâtre qui ne cristallise pas malgré diverses tentatives et les solvants utilisés. Aucun dérivé caractéristique n'a pu être réalisé à partir de cette huile.

I.R. $\vee$ (OH) 3520 cm^{-1}
 $\vee$ (NH₂) 3480 cm^{-1}

BROMATION DE LA CETONE CYCLIQUE (64) SYNTHESE DE (93)

1°) par action du brome dans le tétrachlorure

2,53 g (0,010 mol) de (64) dans 50 ml de tétrachlorure de carbone chaud sont refroidis à 50° et on ajoute avec agitation 17,5 ml d'une solution de tétrachlorure de carbone contenant 1,75 g (0,011 mol) de brome, cela durant 30 secondes environ. Il se produit un dégagement abondant d'acide bromhydrique et une huile précipite. Celle-ci cristallise après que le mélange réactionnel ait été chauffé au bain de vapeur durant 10 minutes ; elle pèse 1,86 g. On cristallise ce produit dans 35 ml de nitrométhane, obtenant ainsi des plaques jaunes-foncées insolubles dans l'eau.

F = 262°5-266° (les F ne sont pas constants. Aussi un chauffage rapide permet-il un F = 282°)

Analyse $C_{15}H_{10}NOS\text{ Br}$	calc. %	C	54,22	H	3,01	N	4,22
(332)	tr.		54,27		2,91		4,55

I.R. (KBr) $\vee$ (CO) 1625 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\max} = 241 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,46$
 $\lambda_{\max} = 295 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,94$
 $\lambda_{\max} = 380 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,07$

Instabilité de ce dérivé bromé :

a) essai de recristallisation de (93) dans le méthanol-eau

Dans 200 ml de méthanol contenant 20 ml d'eau distillée, on ajoute 200 mg de bromocétone, et on chauffe modérément, mais de façon prolongée, au bain de vapeur. On isole ainsi 140 mg de cétone éthylénique (66)

F = (environ 206°5-207°5)

Epreuve du mélange F = 206-207°

F (cétone éthylénique) = 207-208°

b) action de l'iodure de sodium dans l'acétone sur (93)

200 ml de cétone bromée, sont traitées par 150 mg d'iodure de sodium dans l'acétone à froid. On assiste à une décoloration de la solution et l'élimination du solvant permet de récupérer la cétone éthylénique (66)

F = (environ 205-207°)

Epreuve du mélange F = 206-208°

F (cétone éthylénique) = 207-208°

c) action simultanée de l'acétate de sodium dans l'acide acétique et la diméthylamine dans l'éther

Une suspension de 460 mg (1,4 mol) de bromocétone (93) dans 200 ml d'acide acétique glacial est agitée à 30° avec 420 mg (5,1 mol) d'acétate de sodium, durant 10 minutes. La solution homogène résultante est chauffée à 60° toute une nuit, filtrée d'un léger solide noirâtre et évaporée à sec, au bain de vapeur à la trombe à eau. Le résidu est 340 mg de cétone éthylénique.

Rendement = 97 %

F = 206-207°

Epreuve du mélange F = 207-208°

F (recristallisé dans l'acétate d'éthyle) = 207-208°

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_5\text{NOS}$	calc. %	71,71	H	3,59	N	5,58
(251)	tr.	71,66		3,81		5,58

Le même produit peut être préparé par traitement de la bromo-cétone par une solution de diméthylamine dans l'éther.

F = 207-209°

d) essai de réduction par le borohydrure de (93) et de la
cétone éthylénique (66)

- A partir de la cétone éthylénique :

1 g de cétone éthylénique traité dans le méthanol (50 ml) par 200 mg de borohydrure de sodium sont récupérés inchangés après abandon une nuit à température ambiante.

F = 207-208°

Epreuve du mélange F = 208-209°

F (66) = 207-208°

- A partir de la cétone bromée :

Une suspension de 200 mg de cétone bromée, est traitée comme ci-dessus dans le méthanol (60 ml) par 50 mg de borohydrure de sodium jusqu'à décoloration. On évapore le solvant, on reprend par de l'eau, puis on extrait à l'acétate d'éthyle que l'on lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. On obtient des cristaux blanc-jaunâtres de cétone éthylénique par addition de quelques gouttes d'acétate d'éthyle.

F = 207-208°

Epreuve du mélange F = 208-210°

F (66) = 207-208°

2°) CYCLISATION ET BROMATION DE L'ACIDE P (10-PHENOTHIAZI-
NYL) PROPIONIQUE (59)

2,9 g de brome dans 5 ml d'acide acétique glacial sont additionnés de 5 g d'acide (59) dissous dans un mélange d'acide acétique glacial et d'anhydride acétique (10 ml). La température est maintenue à 40-50°. Le mélange est ensuite reflué deux heures au bain de vapeur. Par refroidissement, il précipite un produit jaune terne que l'on essore et que l'on recristallise dans l'alcool absolu en aiguilles microscopiques jaunes (96)

Poids = 1,4 g

F = 244-245°

F = (mélange avec (93)) 210-220°

Analyse $C_{15}H_8NOS$	calc. %	C	54,54	H	2,42	N	4,24
(330)	tr.		54,87		2,30		4,41

I.R. (KBr) ν (CO) 1640 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 241\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,49$
 $\lambda_{\text{max}} = 295\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,97$
 $\lambda_{\text{max}} = 381\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,10$

Les eaux (acide acétique) sont précipitées sur de la glace pilée et extraites au chloroforme, que l'on lave à l'eau, puis au carbonate de sodium et à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de sodium que l'on filtre et l'on évapore le solvant sous vide. Il reste des aiguilles jaunes que l'on chromatographie avec les eaux de recristallisations du premier produit isolé sur 300 g de silice sur colonne.

- Eluant benzène/acétate d'éthyle 5 : 1, 1,50 mg de produit jaune orange (94)

Rendement = $205-207^\circ$ (acétone)

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NOS Br}_2$	calc. %	C	44,79	H	2,18	N	3,40
(411)	tr.		44,09		2,29		3,12

I.R. (KBr) ν (CO) 1690 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 255\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,36$
(alcool) $\lambda_{\text{max}} = 301\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,50$
 $\lambda_{\text{max}} = 440\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,39$

R.M.N. (deutérochloroforme)

(CH_2) en position 1 : $5,78\tau$; $5,82\tau$; $5,85\tau$; $5,88\tau$; $5,94\tau$; $5,98\tau$

(CH_2) en position 2 : $7,05\tau$; $7,08\tau$; $7,15\tau$; $7,18\tau$; $7,22\tau$; $7,26\tau$

- Eluant acétate d'éthyle pur = 2,200 g d'un produit jaune (95)

$F = 103-105^\circ$ (acétone-hexane)

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NOS Br}$	calc. %	C	54,22	H	4,01	N	4,22
(332)	tr.		54,93		3,37		4,64

I.R. (KBr) ν (CO) 1690 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 219\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,56$
(alcool) $\lambda_{\text{max}} = 301\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,68$
 $\lambda_{\text{max}} = 412\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,72$

R.M.N. (deutérochloroforme)

(CH_2) en position 1 : $5,82\tau$; $5,87\tau$; $5,90\tau$; $5,98\tau$; $6,04\tau$; $6,10\tau$

(CH_2) en position 2 : $7,04\tau$; $7,08\tau$; $7,13\tau$; $7,18\tau$; $7,23\tau$; $7,27\tau$

H en position 4 : $2,20\tau$; $2,23\tau$; $2,32\tau$; $2,35\tau$

- Eluant méthanol = 100 mg d' un produit jaune terne (96)

F = 242-244°

CONDENSATIONS DE L'ALDEHYDE BENZOÏQUE AVEC (94) et (95)

Elles sont effectuées selon le mode indiqué pour la préparation de (73)

500 mg de dérivés bromés précédents (mono et di) sont successivement traités par 500 mg de benzaldéhyde dans 10 ml d'alcool absolu en présence de 0,2 mol de soude 5N. Après agitation 5 minutes et chauffage une demi-heure au bain-marie, on abandonne une nuit et à froid le mélange réactionnel. Après concentration du solvant à sec et reprise par de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau, puis avec une solution de bisulfite de sodium pour éliminer l'excès d'aldéhyde benzoïque et enfin) à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage du solvant sur sulfate de sodium et filtration de ce dernier, on évapore à sec l'acétate d'éthyle.

- Dérivé dibromé (97) (480 mg)

F = 171-173° (alcool)

Analyse $C_{22}H_{13}NOS Br_2$	calc. %	C	52,90	H	2,61	N	2,81
(499)	tr.		53,02		2,89		2,64

I.R. (KBr) ν (CO) 1635 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 247\text{ m} ; \log \epsilon = 4,37$
 $\lambda_{\text{max}} = 264\text{ m} ; \log \epsilon = 4,48$
 $\lambda_{\text{max}} = 308\text{ m} ; \log \epsilon = 3,87$
 $\lambda_{\text{max}} = 389\text{ m} ; \log \epsilon = 4,15$

- Dérivé monobromé (98) (460 mg)

F = 178-180° (alcool)

Analyse $C_{22}H_{14}NOS Br$	calc. %	C	62,86	H	3,33	N	3,33
(420)	tr.		63,29		3,96		2,74

I.R. (KBr) ν (CO) 1630 cm^{-1}

U.V. $\lambda_{\text{max}} = 247\text{ m}\mu ; \log \epsilon = 4,43$
(alcool) $\lambda_{\text{max}} = 261\text{ m}\mu ; \log \epsilon = 4,42$
 $\lambda_{\text{max}} = 299\text{ m}\mu ; \log \epsilon = 3,98$
 $\lambda_{\text{max}} = 384\text{ m}\mu ; \log \epsilon = 4,10$

Il faut noter que la condensation de l'aldéhyde benzoïque réalisée sur le composé (96) obtenu précédemment dans la bromation et la cyclisation de l'acide (59), échoue, et permet de récupérer le composé de départ inchangé. F = 244-245°

CHAPITRE V

HYDROXYMETHYLENE-2-DIHYDRO-1,2,3 H-PYRIDO (3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE-ONE-3 (99)

Ce produit peut être préparé de trois façons différentes :

1°) 10g de cétone cyclique (64) sont dissous dans 50ml de formiate d'éthyle auxquels on ajoute sous azote et avec agitation, 3g d'hydrure de sodium. Il est nécessaire de refroidir le mélange et de posséder une agitation efficace car très rapidement, on assiste à la formation d'une mousse coagulante rouge difficilement agitable. On laisse 8 h sous azote à la température ambiante. En refroidissant on ajoute 10ml de méthanol puis 100 ml d'eau qui solubilisent partiellement le sel de sodium du dérivé hydroxylé. Le mélange est ensuite extrait au benzène en présence de soude 2N, ce qui permet de séparer la cétone de départ non entrée en réaction qui passe dans la phase benzénique, du sel de sodium du dérivé hydroxyméthylénique, qui reste dans la phase aqueuse. Après plusieurs lavages au benzène, les eaux sont acidifiées et extraites à nouveau au benzène qui solubilise le dérivé hydroxyméthylénique ainsi libéré de son sel de sodium. Après trois lavages à l'eau des solvants, séchage sur sulfate de sodium et évaporation à sec, on recueille :

4,4g de cétone de départ :

F = 112-113° (en aiguilles jaunes dans l'alcool)

5,3 g de cétone hydroxyméthylénique :

Rendement : 48%

F = 132-134° (en aiguilles rouge vif dans le benzène)

2°) 3g d'hydrure de sodium dans 200 ml de benzène anhydre.

On y ajoute à froid 10g de cétone cyclique (64) et on laisse le mélange sous azote et avec agitation durant deux heures. Il se forme une crôte jaunâtre qui est le produit de sodation de la cétone cyclique (64) et on introduit ensuite 20 ml de formiate d'éthyle dans

50 ml de benzène anhydre. La solution est ensuite laissée sous agitation une nuit à température ambiante. Le sel de sodium du dérivé hydroxy-méthylénique et l'excès d'hydrure sont filtrés, lavés au benzène, à l'hexane, et séchés sous vide. Les sels de sodium sont alors décomposés dans un mélange acide chlorhydrique à 10% - glace pilée. L'hydroxyméthylène qui en résulte est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide.

Rendement : 74% (8,2g)

Recristallisation dans le benzène F = 132-134°

3°) Une solution de 10g de cétone dans 200 ml de benzène anhydre est maintenue sous azote, pendant 16 h avec 30 ml de formiate d'éthyle et 3g d'hydrure de sodium. L'excès d'hydrure est alors décomposé par 10 ml de méthanol. La solution résultante est ensuite diluée par 100 ml d'eau. On ajoute 50 ml de soude 2N pour solubiliser le sel de sodium de l'hydroxyméthylène cétone formée. On extrait trois fois la couche aqueuse basique, au benzène, que l'on traite selon la méthode habituelle. L'évaporation de cette couche benzénique fournit 1,3g de cétone de départ :

F = 112-113°

La couche aqueuse est acidifiée par l'acide chlorhydrique 3N. L'hydroxyméthylène-cétone est libérée et extraite au benzène. Ce dernier est lavé à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de sodium sec que l'on filtre. L'évaporation du solvant fournit 9,8g de cétone hydroxyméthylénique :

Rendement : 88%

Recristallisation dans le benzène F = 132-134°

Analyse $C_{16}H_{11}NO_2S$	Calc. %	C	68,33	H	3,91	N	4,28
(282)	Tr.		67,97		3,72		4,83

I.R. (KBr) : ν (CO) = 1650 cm^{-1}
 ν (C=C) = 1640 cm^{-1}

U.V. (alcool) (fig. 13) : $\lambda_{max.}$ = 248 m μ ; log ϵ = 4,53
 $\lambda_{max.}$ = 304 m μ ; log ϵ = 3,85
 $\lambda_{max.}$ = 418 m μ ; log ϵ = 3,54

R.M.N. (deuterochloroforme) : (CH_2) en position I : 5,43

H en position 4 : 2,20 τ ; 2,24 τ ; 2,33 τ
 2,37 τ

CH éthylénique : 1,96 τ - (OH) en 2 : 3,47 τ

CYANO-2-DIHYDRO-1,2-3H PYRIDO -(3,2,1-k1) PHENOTHIAZINE-ONE-3 (100)

2,81 g de cétone (0,01 mol) dans 100 ml d'acide acétique glacial sont agités à 95-100° durant 17 heures avec 1,4g (environ 0,02 mol) de chlorhydrate d'hydroxylamine. L'acide acétique est éliminé ensuite à la trompe à eau au bain-marie bouillant. Le résidu est repris par l'eau et est essoré. On obtient un produit vert jaune.

Rendement : 90% (2,5g)

F = 283° (dichlorométhane hexane)

Analyse $C_{16}H_{10}N_2OS$ Calc. % : C 69,06 H 3,60 N 10,06
Tr. 68,68 3,32 10,00
(278)

I.R. (KBr) : $\nu(CO) = 1650\text{ cm}^{-1}$
 $\nu(CN) = 2240\text{ cm}^{-1}$

U.V. (fig. 14) : $\lambda_{\text{max.}} = 222\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,39$
 $\lambda_{\text{max.}} = 248\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,40$
 $\lambda_{\text{max.}} = 302\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,87$
 $\lambda_{\text{max.}} = 378\text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,98$

Ce produit, traité par un excès de chlorhydrate d'hydroxylamine dans l'acide acétique ne donne pas d'oxime.

REDUCTION DE LA CYANOCETONE (100) : SYNTHÈSE DE L'ALCOOL (101)

1,5 g de cyanocétone (100) sont mis en suspension dans 150 ml de méthanol et réduits progressivement à froid par 700 mg de borohydrure de sodium. On laisse réagir une nuit et on concentre ensuite à 20 ml. On reprend par 100 ml d'eau, on extrait au chloroforme que l'on lave à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de sodium et on distille le solvant ; il reste un produit vert que l'on recristallise dans le méthanol en aiguilles jaunes vertes.

Rendement : 87% (1,3g)

F = 180-182° (méthanol)

Analyse $C_{16}H_{12}N_2OS$ Calc. % C 78,56 H 4,32 N 10,00
(280) Tr. 69,05 4,28 10,45

I.R. (KBr) $\nu(CN) = 2250\text{ cm}^{-1}$
 $\nu(OH\text{ associés}) = 3380\text{ cm}^{-1}$

Cet alcool (101) donne un acétate (102) par la méthode ordinaire (anhydride acétique-pyridine).

F = 175-176°

I.R. (KBr) : ν (CN) = 2250 cm^{-1}

ν (-CO-O-) = 1185, 1230, 1740 cm^{-1}

U.V. (alcool) (fig. 14) : $\lambda_{\text{max.}}$ = 232 m μ ; $\log \epsilon$ = 4,24
 $\lambda_{\text{max.}}$ = 258 m μ ; $\log \epsilon$ = 4,71
 $\lambda_{\text{max.}}$ = 316 m μ ; $\log \epsilon$ = 3,80

R.M.N. (deuterochloroforme) (fig. 18)

H en position 3 : 3,80 τ , 3,88 τ

CH₂ en position I : 5,88 τ , 5,96 τ , 6,02 τ

CH en position 2 : 6,42 τ , 6,47 τ , 6,50 τ , 6,55 τ , 6,58 τ , 6,63 τ

CH₃ (acétate) : 7,85 τ

ACTION DE L'UREE ET DE LA THIOUREE SUR (99)

1g de (99) sont additionnés de 50 ml d'acide acétique glacial et de 500 mg d'urée. On reflux le mélange 20h. Après refroidissement, il précipite une poudre jaune. On concentre légèrement l'acide acétique et on laisse refroidir. Le produit est essoré et lavé à l'eau jusqu'à neutralité.

Rendement : environ 92% (1g)

F = 230-232°

Recristallisation dans le chloroforme-hexane F=232-234°

Analyse : C ₁₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	Calc. %	C 66,67	H 3,26	N 9,15
(306)	Tr.	66,10	3,35	9,39

I.R. (KBr) : ν (CO) = 1680 cm^{-1}
 ν (C=C) = 1630 cm^{-1}
 ν (C=N) = 1665 cm^{-1}

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}}$ = 245 m μ ; $\log \epsilon$ = 4,44
 $\lambda_{\text{max.}}$ = 297 m μ ; $\log \epsilon$ = 3,88
 $\lambda_{\text{max.}}$ = 382 m μ ; $\log \epsilon$ = 4,04

En opérant de la même manière avec la thiourée, on obtient un produit jaune-gris qui est recristallisé dans le nitrométhane.

Rendement : environ 80% (950 mg)

F = 212-214°

Analyse C ₁₇ H ₁₀ N ₂ OS ₂	Calc. %	C 63,35	H 3,11	N 8,89
(322)	Tr.	62,99	3,75	8,94

I.R. (KBr) ν (C=C) = 1625 cm^{-1}
 ν (C=N) = 1640 cm^{-1}

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}} = 245 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,49$
 $\lambda_{\text{max.}} = 294 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,87$
 $\lambda_{\text{max.}} = 385 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 3,95$

CONDENSATIONS DE L'HYDRAZINE, PHENYLHYDRAZINE, DINITRO-2,4-PHENYLHYDRA-

ZINE AVEC (99)

a) 1g de (99) est traité dans 50 ml d'alcool par 0,5 ml d'hydrate d'hydrazine à 98% durant deux heures. On évapore ensuite le solvant à sec, et en reprenant le résidu par un peu d'éther, on obtient une poudre jaunâtre que l'on essore.

Rendement = 82% (950 mg)

F = 185° (alcool)

Analyse : $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{OS}$	Calc. %	C 65,58	H 4,41	N 14,24
(295)	Tr.	65,40	4,31	13,82

I.R. (chloroforme) $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1620 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1630 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu(\text{OH}) = 3510, 3600 \text{ cm}^{-1}$ (large)
 $\nu(\text{NH}_2) 3400, 3430 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}} = 244 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,51$
 $\lambda_{\text{max.}} = 305 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,03$
 $\lambda_{\text{max.}} = 386 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,39$

b) En opérant de la même façon avec la phénylhydrazine, on obtient 940 mg d'un produit jaune en utilisant pour 1g de cétone (99) 850 mg de phénylhydrazine :

Rendement : 64%

F = 246-248° (alcool)

Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$	Calc. %	C 71,16	H 4,58	N 11,32
(371)	Tr.	71,59	4,12	11,03

I.R. (chloroforme) : $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1610 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1620 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu(\text{OH}) = 3540 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{NH}) = 3450 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}} = 244 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,52$
 $\lambda_{\text{max.}} = 300 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,18$
 $\lambda_{\text{max.}} = 386 \text{ m}\mu$; $\log \epsilon = 4,38$

c) Enfin avec la dinitro-2,4-phénylhydrazine, on prépare, 1,1g d'un produit violet peu soluble dans les solvants organiques usuels.

Rendement = 69%

F = (supérieur à 300°)

Analyse $C_{22}H_{15}N_5O_5S$	Calc. % =	C	57,27	H	3,38	N	15,18
(461)	Tr.		57,45		4,17		15,35

I.R. (chloroforme) $\checkmark$ (C=C) = 1630 cm^{-1}
 $\checkmark$ (C=N) = 1620 cm^{-1}
 $\checkmark$ (NH) = 3430 cm^{-1}
 $\checkmark$ (OH) = 3580 cm^{-1}

ESSAIS DE CYCLISATION PAR LE CHLORHYDRATE DE GUANIDINE

2,53 g (0,01 mol) dissous dans 7,4g (0,1 mol) de formiate d'éthyle sont ajoutés à de l'éthylate de sodium (60ml d'alcool absolu pour 2,5g de sodium). Le mélange est chauffé 12 heures au bain d'huile à 50°, sous agitation. On ajoute 60ml d'alcool absolu et 9g de chlorhydrate de guadinidine (0,1 mol) et on maintient le chauffage 7 h. On concentre ensuite le mélange à 20ml et on reprend par l'eau. On extrait au benzène les produits neutres, et on récupère 1,9 g de cétone de départ (F=112-113°).

Les eaux sont rendues basiques, mais rien ne précipite. Par acidification à l'acide chlorhydrique dilué il précipite 700 mg d'un produit rouge que l'on extrait au benzène et identifie par comparaison avec un échantillon pur d'hydroxyméthylène-cétone (99) de départ (F = 132-134°)

Epreuve du mélange : 151-134°

F (99) = 132-134°

Aucun autre produit n'a été isolé du mélange réactionnel.

CONDENSATION DU CYANOACETATE D'ETHYLE SUR (99)

2,81 g de cétone (99) (0,01 mol) sont dissous dans 50ml de méthanol. A cette solution bien agitée on ajoute 1,2g de cyano acétate d'éthyle (environ 0,011 mol), puis 0,5 ml de pipéridine dissous dans 10ml de méthanol. On chauffe une nuit à reflux et on ajoute après refroidissement à température ambiante 2ml d'acide acétique. On porte à nouveau le mélange au reflux une heure et la solution est ensuite concentrée à 20ml. Le précipité obtenu est essoré (2,5g).

Rendement = 68%

F = 136-138° (benzène-hexane)

Analyse $C_{20}H_{14}N_2O_3S$ Calc. % = C 66,29 H 3,86 N 7,83
 Tr. 66,45 4,00 8,33
 (362)

I.R. (KBr) : ν (CO-O) = 1755 cm^{-1} , 1265 cm^{-1} , 1225 cm^{-1}
 ν (OH) 3510 cm^{-1}
 ν (C=C) 1630 cm^{-1}
 ν (C=N) 1575 cm^{-1}

ENAMINES SYNTHETISEES A PARTIR DE (99)

D'une façon générale, elles sont préparées par la méthode de HEYL et HERR (104) :

Dans un ballon de 150ml surmonté d'un séparateur d'eau et d'un réfrigérant, on introduit un mélange de (99), dissous dans 100 ml de benzène anhydre et 0,5 ml de l'amine considérée ; on assiste progressivement à un virage du rouge au jaune de la solution au fur et à mesure que l'eau azéotropique se dépose dans le séparateur. La solution benzénique est ensuite lavée au carbonate de sodium, à l'eau jusqu'à neutralité et séché sur sulfate de sodium. En général, après évaporation du solvant sous vide, on obtient une huile jaunâtre qui cristallise avec un peu d'éther :

1°) Pipéridinométhylène-2-dihydro 1,2-3H pyrido (3,2,1 kl)-phénothiazine-one-3 (110)

On prépare comme indiqué ci-dessus 3,1g d'énamine recristallisée dans l'acétone-hexane en aiguilles jaunes :

Rendement = 89%

F = 150-152°

Analyse $C_{21}H_{20}N_2OS$ Calc. % C 72,41 N 5,75 N 8,05
 Tr. 72,59 6,15 7,81
 (343)

I.R. (KBr) : ν (CO) = 1652 cm^{-1} ν (C=C) 1562 cm^{-1}

U.V. (alcool) : $\lambda_{\text{max.}}$ = 228 m μ ; log ϵ = 4,25
 $\lambda_{\text{max.}}$ = 248 m μ ; log ϵ = 4,55
 $\lambda_{\text{max.}}$ = 309 m μ ; log ϵ = 3,84
 $\lambda_{\text{max.}}$ = 365 m μ ; log ϵ = 4,15
 $\lambda_{\text{max.}}$ = 418 m μ ; log ϵ = 3,69

R.M.N. (deuterochloroforme) (fig. 8)

(4 protons les plus proches de l'azote pipéridinique) : massif à 6,48 τ .

(6 protons les plus éloignés de l'azote pipéridinique) : à 8,30

CH₂ en position I : 5,08 τ

CH éthylénique : 2,47 τ

H en position 4 : 2,08 τ , 2,13 τ , 2,20 τ , 2,25 τ

2°) Pyrrolidométhylène-2-dihydro-1,2,3H-Pyrido (3,2,1-kl) phénothiazine-one-3 (109)

On obtient 3g d'énamine recristallisés dans le benzène-hexane

Rendement = 90%

F = 152-154° (aiguilles jaune clair)

Analyse C ₂₀ H ₁₈ N ₂ OS	Calc. %	C	71,86	H	5,39	N	8,38
(324)	Tr.		72,35		5,54		8,29

I.R. (KBr) : ν (CO) = 1650 cm⁻¹ ; ν (C=C) = 1562 cm⁻¹

U.V. (alcool) (fig. 15) :	$\lambda_{\text{max.}}$ = 228 m	;	log ϵ = 4,23
	$\lambda_{\text{max.}}$ = 249 m	;	log ϵ = 4,54
	$\lambda_{\text{max.}}$ = 309 m	;	log ϵ = 3,74
	$\lambda_{\text{max.}}$ = 368 m	;	log ϵ = 4,23
	$\lambda_{\text{max.}}$ = 418 m	;	log ϵ = 3,73

R.M.N. (deuterochloroforme) (fig. 12)

(4 protons les plus proches de l'azote pyrrolidinique : massif centre à : 6,33 τ)

(4 protons les plus éloignés de l'azote pyrrolidinique : massif centré à : 8,04 τ)

CH₂ en position I : 5,00 τ

CH éthylénique : 2,22 τ

H en position 4 : 2,06 τ , 2,10 τ , 2,18 τ , 2,22 τ

3°) Morpholino méthylène-2-dihydro-1,2,3H pyrido (3,2,1)-kl phénothiazine - one- 3 (III)

On prépare 3,2g d'énamine recristallisée dans le benzène hexane.

Rendement : 91%

F = 172-175°

Analyse $C_{20}H_{12}N_2O_2S$	Calc. %	C	68,37	H	5,14	N	8,00
(350)	Tr.		69,13		5,28		7,68

I.R. (KBr) ν (CO) = 1652 cm^{-1}
 ν (C=C) = 1580 cm^{-1}

U.V. (alcool) (fig. 16) :

$\lambda_{max.}$	= 230 m μ	; log ϵ	= 4,22
$\lambda_{max.}$	= 248 m μ	; log ϵ	= 4,55
$\lambda_{max.}$	= 305 m μ	; log ϵ	= 3,84
$\lambda_{max.}$	= 362 m μ	; log ϵ	= 4,17
$\lambda_{max.}$	= 418 m μ	; log ϵ	= 3,63

R.M.N. (deutérochloroforme) (fig. 9)

(4 protons les plus proches de l'azote morpholinique) : 6,27 τ

(4 protons les plus éloignés de l'azote morpholinique) : 6,37 τ

CH₂ en position I : 5,08 τ

CH éthylénique : 2,54 τ

H en position 4 : 2,08 τ ; 2,11 τ ; 2,20 τ ; 2,23 τ

4°) Éthanolaminométhylène-2-dihydro 1,2,3H pyrido (3,2,1-kl)-phénothiazine-one-3 (112)

On obtient 3,1g d'énamine recristallisée dans le benzène-hexane

Rendement 96%

F = 156-157°

Analyse $C_{18}H_{16}N_2O_2$	Calc. %	C	67,29	H	4,94	N	8,64
(304)	Tr.		67,39		5,16		8,64

I.R. (KBr) : ν (CO) = 1650 cm^{-1}
 ν (C=C) = 1570 cm^{-1}
 ν (NH) = 3350 cm^{-1}

U.V. (alcool) (fig. 16) :

$\lambda_{max.}$	= 228 m μ	; log ϵ	= 4,20
$\lambda_{max.}$	= 249 m μ	; log ϵ	= 4,53
$\lambda_{max.}$	= 359 m μ	; log ϵ	= 4,15
$\lambda_{max.}$	= 418 m μ	; log ϵ	= 3,69

R.M.N. (deutérochloroforme) (fig. 10)

(NH) : 0,13 τ ; (OH) : 6,90 τ

$(CH_2 \text{ en } \alpha \text{ de l'hydroxyl}) : \text{massif centré à } : 6,58 \tau$
 $(CH_2 \text{ en, } \alpha \text{ du NH}) : \text{massif centre à } : 6,28 \tau$
 $(CH_2 \text{ en position I}) : 5,46 \tau$
 $(CH \text{ éthylénique}) : 2,63 \tau$
 $(H \text{ en position 4}) : 2,14 \tau, 2,18 \tau, 2,27 \tau, 2,31 \tau$

Des essais de chlorhydrate de ces produits ainsi que d'autres sels (maléate, succinate, picrate) se sont avérés négatifs.

REDUCTIONS DES ENAMINES PRECEDENTES PAR LE BOROHYDRURE DE SODIUM

La réduction des 4 énamines précédents a toujours provoqué une coupure au niveau de la double liaison exocyclique en position 2.

Ainsi avec la pyrrolidine :

2g de (109) sont traités à froid par 800 mg de borohydrure de sodium dans 50ml de méthanol et le mélange est abandonné une nuit à température ambiante. Après concentration du méthanol et reprise par l'eau, on extrait au benzène que l'on lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. Il reste un produit blanc jaunâtre que l'on recristallise dans le benzène-hexane :

Rendement : 80% (1,3g)

F = 156-157°

Analyse	$C_{16}H_{15}NOS$	Calc. %	C	71,38	H	5,58	N	5,20
	(269)	Tr.		71,57		5,28		5,08

I.R. (KBr) : $\nu(OH) = 3500 \text{ cm}^{-1}$

U.V. (alcool) :

$\lambda_{\text{max.}}$	= 235m μ	; log ϵ	= 4,05
$\lambda_{\text{max.}}$	= 261m μ	; log ϵ	= 4,58
$\lambda_{\text{max.}}$	= 321m μ	; log ϵ	= 3,78

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES

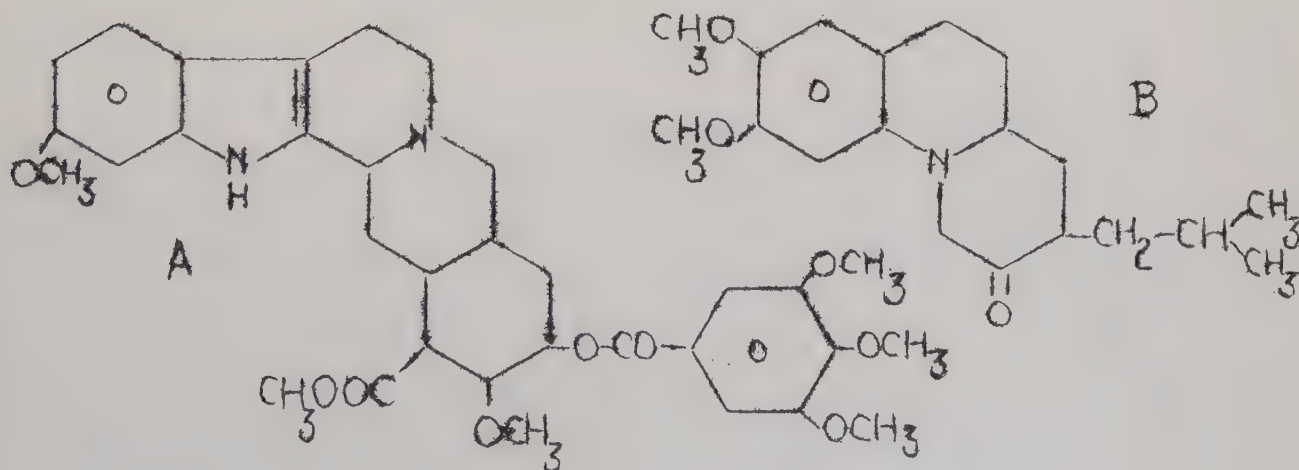
Dans le vaste groupe des psychodépresseurs ou psycholeptiques, on distingue généralement trois sous groupes (J. DELAY) (125) :

- les hypnotiques ; exemple : les barbituriques
- les tranquillisants ; exemple : hydroxyzine, bémactazine, méprobamate, méthylpentymol
- les neuroleptiques :

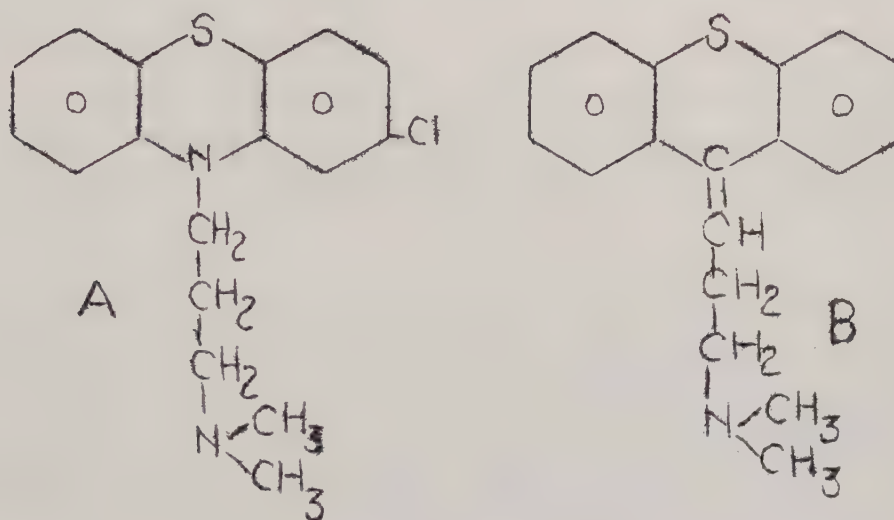
Les dérivés phénothiaziniques, tel la chlorpromazine (voir tableau I) constituent historiquement la première série chimique neuroleptique .

Du point de vue chimique, on peut diviser les neuroleptiques en trois groupes :

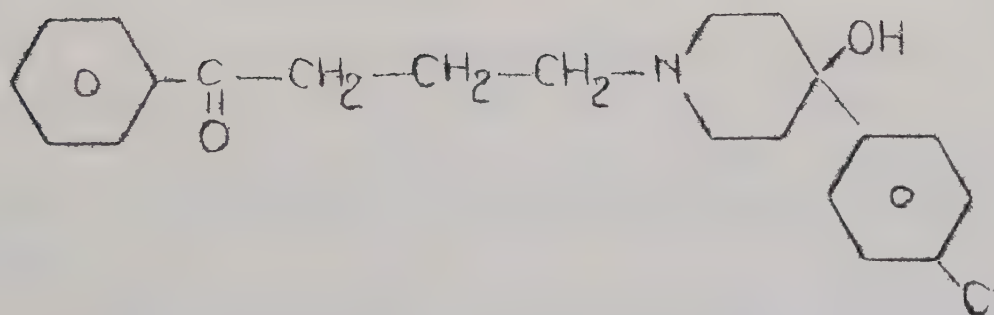
1°) les alcaloïdes du Rauwolfia (réserpine, 1952 A) et les dérivés de la benzoquinolisine (tétrabenazine, 1957 B)



2°) les dérivés phénothiaziniques (chloropromazine 1950 A)
et ceux du thioxanthène (chlorothixène, 1958 B).



3°) les butyrophénones (halopéridol, 1959)



L'étude pharmacologique et clinique a démontré que les diverses molécules neuroleptiques présentent un grand nombre d'activités communes pouvant cependant différer quantitativement. Leur propriété essentielle est leur action dépressive sur le système nerveux autonome et le système nerveux central, parallèlement ce sont des hypotenseurs et des hypothermisants.

Les modifications du comportement spontané ou provoqué de l'animal sous l'influence des drogues neuroleptiques présentent de grandes ressemblances avec celles décrites chez l'homme (Haase et Janssen) (126).

Succinctement, les neuroleptiques entraînant à faibles doses une diminution de l'activité spontanée, sans narcose, sans troubles ataxiques, une diminution des réponses aux stimuli environnants, un blocage des réponses de l'animal conditionné, une inhibition de l'agressivité l'agitation amphotaminique étant antagonisée.

A des doses supérieures apparaissent de façon inconstante, des troubles moteurs variés, la ptose des paupières, l'hypothermie et des troubles respiratoires. L'action sur les médiateurs chimiques est quantitativement très variable.

Les composés synthétisés ont fait l'objet des déterminations suivantes, effectuées par M. et Mme STENGER, dans les Laboratoires de l'Ecole de Chimie de Montpellier :

1°) Evolution symptomatologique, en fonction de la progression posologique, chaque dose étant espacée de 0,5 log

2°) Calcul de la D.M.A.₅₀ (dose minima active entraînant le premier signe réactionnel : hypoactivité, chez la moitié des souris traitées).

3°) Calcul de la D.L.₅₀ (dose entraînant la mort de 50 % des souris traitées). La méthode de calcul de la D.M.A.₅₀ et de la D.L.₅₀ est essentiellement celle de THOMSON et WEILL (127).

4°) Calcul de la D.E.₅₀ (test de la rota rod, 10t./minute)
Les résultats de 1°), 2°), 3°) et 4°) sont consignés dans le tableau I.

5°) Etude de l'activité spasmolytique des chlorhydrates :
tableau II.

6°) Pharmacologie détaillée de (82) : tableau III.

TABLEAU I :

En général, l'action sur l'animal peut être traduite par le rapport pharmacologique entre la toxicité aigüe (D.L.₅₀) sur la dose minima active (D.M.A.₅₀).

L'activité psycholeptique des composés (19, 24, 32, 62) est faible (environ 50 à 100 fois plus faible que celle de la chlorpromazine ; le composé (26) présentant toutefois une activité plus importante : DL_{50}/DMA_{50} étant de l'ordre de 10.

La série des chlorhydrates d'amines obtenue à partir de la dihydro-1,2-3H pyrido (3,2,1-kl) phénothiazine-one-3 (64) est beaucoup plus intéressante. Les activités comparées de la cétone saturée (64) avec celles de la cétone éthylénique (66) montrent qu'elles sont voisines avec toutefois une augmentation de la toxicité pour (66) : le rapport $D.L_{50}/D.M.A_{50}$ est proche de 5 pour ces deux produits.

Les bases de Mannich obtenues dans l'ensemble présentent un accroissement de l'activité psycholeptique .

Les composés (79), (80) et (57) ont une similitude dans leur action dépressive. Toutefois (57) présente un pouvoir léthal tardif plus grand. Le passage du composé (79) pipéridinique au composé (78) pyrrolidinique, se traduit par une augmentation de l'activité de l'ordre de 10 ; le composé (76) s'apparente à (78), son pouvoir adrénolytique étant cependant plus développé ; il se rapproche par ses propriétés adrénolytiques de (82).

(82) ressemble à la chlorpromazine et présente en conséquence des activités plus intéressantes que celles des composés précédemment cités ; aussi étudierons-nous plus loin ce composé d'une manière plus précise.

La réduction des bases de Mannich conduit aux alcools correspondants dont malheureusement nous n'avons pu faire que deux chlorhydrates, celui de (84), et celui de (82) : l'activité de ces produits est nettement diminuée par rapport à celle des cétones correspondantes ; leur toxicité étant sensiblement plus importante.

Les composés synthétisés à partir de la cétone-hydroxyméthylénique (99) , présentent dans l'ensemble peu d'activité : (99) par lui-même, est toxique ; (106) présente un spectre d'activité comparable ($D.L_{50}/D.M.A_{50} = 1,7$). Dans l'ensemble, ce type de composés (100, 111, 108 et 112) voient leur activité fortement diminuée (toxicité égale ou supérieure à 1000 et dose minima active entre 100 et 200).

T A B L E A U I

Composés	D.M.A. 50	Hypotonie	Dyspnée	Hypo-ex- citabilité	Ataxie	Hypo-ther- mie	D.L. 50	D.L. 50/ D.M.A. 50	E.D. 50 Rota Rod
<u>Largactyl</u>	1 (0,51- 1,9)	3	10	3	3	3	100 (724-126)	100	5,6
<u>Phénergan</u>	5,6 (3,3-9,3)	30	30		30	30	130 (98-170)	232	22
<u>19</u>	100 à 200	200			200		400	2 à 4	
<u>24</u>	100	100					800	8	
<u>62</u>	56,2 (33,7 - 93,8)	100	400		400		800		
<u>32</u>	100 à 200	400	400				400		
<u>76</u>	17,8 (10,7 - 29,6)	30	200	100	100	100 à 300	200 (166-240)	11,3	150
<u>80</u>	50 (69-36)	100	200	100	100	100 à 200	398 (316-501)	8	230
<u>12</u>	56,2 (33,7 - 93,8)	100	200	100 à 200	200	300	500	8,8	280
<u>78</u>	5,6 (3,3-9,3)	30	30	30	100	200	500	8,9	110
<u>66</u>	100	100	300	400	300		450	4,5	

<u>82</u>	2,3 (1,3-4,2)	3	10	3	3	10	141 (100-200)	61,3	4 à 5
Chlorhydrate de <u>84</u>	10 (5,14 - 19,4)	30	Cf DL ₅₀				89,1 (70,8 - 112)	8,9	
<u>84</u>	25	50	200	50	100	100	320	12,8	100
<u>100</u>	100 à 200	300	1000		1000	1000	1000		562
<u>92</u>	56,2 (33,7 - 93,8)	100	100		100	100	100 (51,4 - 194)	1,8	100
<u>112</u>	56,2 (17,8 - 17,8)	100	300	100	100	300	1000	17	178
<u>71</u>	inactive à 500								
<u>106</u>	178 (56,2 - 562)	300	300	300	300	300	316 (100-1000)	1,7	
<u>64</u>	178 (56,2 - 562)	300		300			1000		1000
<u>111</u>	178 (56,2 - 562)	300					1000		1000

En particulier, on constate que l'introduction d'une double liaison exocyclique en position 2 du cycle pyridinique (112) dans le composé du type éthanolamine (82) se traduit par une diminution de l'activité de l'ordre de 10 à 20 fois.

ETUDE DE L'ACTIVITE SPASMOLYTIQUE

(Formes hydrosolubles)

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus à partir d'essais sur le duodénum isolé du rat.

- La colonne A : donne les doses minima (en gamma pour 10 ml de Tyrode) entraînant la diminution du tonus des contractions spontanées.

- La colonne B : donne les valeurs des C.E.₅₀ (en gamma par 10 ml de Tyrode) spasmolytiques (C.E.₅₀ = concentrations 50% efficaces) vis à vis de l'acétyl-choline (0,1⁵⁰ à 0,4 gamma par 10 ml de Tyrode). (activité spasmolytique neurotrope) C.E.₅₀ atropine = 0,003 à 0,01 gamma/10ml.

- La colonne C : mentionne les valeurs des C.E.₅₀ (en gamma/10ml) spasmolytique vis à vis du Cl₂ Ba (500 gamma/10ml.)⁵⁰ (activité spasmolytique musculotrope) C.E.₅₀ Papavérine = 10 à 30 gamma/10ml.)

TABLEAU II

Composés	A	B	C
Largactyl	1 à 3	1 à 10	1 à 10
Prométhazine (ampoules du commerce)	0,0001 à 0,001	0,003 à 0,03	2,5 à 5
(<u>76</u>)	1 à 10	50	50
(<u>80</u>)	30	100	-
(<u>79</u>)	10 à 30	100	100
(<u>82</u>)	10 à 30	30 à 60	30 à 60
(<u>88</u>)	30 à 60	30 à 60	60 à 100
(<u>26</u>)	3 à 10	10 à 30	30 à 60
(<u>84</u>), HCl	3 à 10	30 à 60	30 à 60

Conclusion :

1°) activités spasmolytiques assez faibles, se rapprochant de celle du Largactyl

2°) pouvoirs anticholinergiques faibles.

Le composé (82) s'avérant le plus intéressant a été soumis à une étude pharmacologique poussée et comparée au chlorhydrate de chlorpromazine.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.

En conclusion de ces diverses données pharmacologiques, il apparaît que l'activité psycholeptique de (82), et celle de la chlorpromazine se superposent dans de nombreux tests. Le pouvoir hypothermisant et la durée de l'action sont cependant moindres avec (82).

Quant aux actions périphériques, le pouvoir spasmolytique des deux composés est faible, leur pouvoir anticholinergique étant également peu important.

Cependant, les propriétés adrénolytiques paraissent sensiblement plus développées pour (82) ; par ailleurs, l'hypotension (rat) est plus grande et plus durable avec (82).

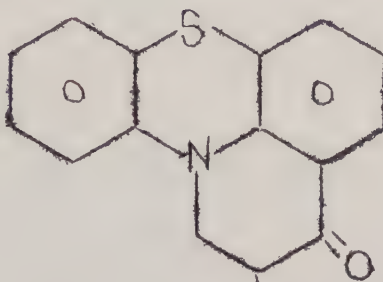
L'étude en cours montre que le pouvoir anti-sérotonine s'avère nettement moins important chez (82) (antagonisme vis-à-vis de la sérotonine sur la pression artérielle du rat et sur l'utérus de rate isolé).

Tests	Espèce	mg/kg (IP)	(82)	Chloropromazine
DMA _{A50} (activité minimale)	souris	DMA ₅₀	² (1,45-2,80)	¹ (0,5-1,9)
Toxicité aigüe	rat	DL ₅₀	126 (100-158)	100 (44,7-224)
	souris	DL ₅₀	141 (100-200)	100 (79,4-126)
Tige tournante - Rota rod	souris	D ₅₀	5	7
Traction	souris	D ₅₀	10	7
Plan incliné	souris	D ₅₀	10	6
Exploration	souris	D ₅₀	3	1 à 2
Agressivité	souris mâle	D ₅₀	3	2 à 5
Antagonisme vis à vis de l'hy- peractivité amphetaminique	souris	D ₅₀	4	4
Toxicité de groupe	souris	D ₅₀	4,2	1,3
Potentialisation de la narcose à l'éther	souris	dose minimale	10	2 à 4
Analgésie (plaque chauffante 55°)	souris	dose minimale	10	3

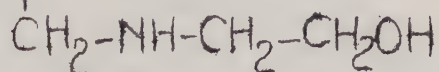
Reflexes conditionnés	rat	DT_{50}	7 à 12,5	4 à 6
Inhibition de l'ovulation	souris	DT_{50}	100	40 à 60
Protection vis à vis de l'adrénaline (IP)	souris	-	2 mg/Kg SC protège contre 5 DL_{50} adrénaline	1 mg/Kg protège contre 2,2 DL_{50} adrénaline
Pouvoir adrénolytique (0,3 μ /Kg IV d'adrénaline)	rat (pression artérielle)	dose minimale	10 à 20 μ g/Kg IV	20 à 40 μ g/Kg IV
Pouvoir spasmolytique vis à vis de l'acétyl-choline (0,2 μ g/10ml)	duodénum du rat	CT_{50}	30 à 60 μ g/10ml	3 à 10 μ g/10 ml
Pouvoir spasmolytique vis à vis du Cl_2Ba (500 μ g/10 ml)	duodénum du rat	CT_{50}	30 à 60 μ g/10ml	3 à 10 μ g/10 ml

COMPARAISONS ENTRE QUELQUES NEUROLEPTIQUES DE REFERENCE :

(Situation de (82)) :



Chlorhydrate de



Composés	Pouvoir neuroleptique	Pouvoir adrenolytique	Durée de l'action
Résérpine	+++	+	++++
Tétrabénazine	+	+	++
Haloperidol	+++	+	++++
Chlorprothixène	++	++++	+++
Chlorpromazine	++	++++	++++
(82)	+	++++	++

B I B L I O G R A P H I E

- 1 A. BERNTHSEN, Ber. 1883, 16, 1896
- 2 LAUTH, Ber. 1883, 2, 1876
- 3 CARO, cité par KLEINSORGE, H., K. ROSNER, 1956, I
- 4 A. NIENWENHUYSE, Nederl. Tijdscher, Genlesk ; 1961, 65, 3349 ;
Chem. Zbl. 1921, 3, 573
- 5 KARWACKI, BIERNACKI, Ann. Inst. Pasteur, 1927, 39, 476
- 6 MASSART, DUFOIT, Ensimologia, 1940, 2, 364
- 7 I. KLOSA, Entwisklung, und Chemie der Heilmittel, 1953, 2
- 8 P. MARQUART, H. SCHMACHER, cité par H. KLEINSORGE, K. ROSNER,
1956, I.
- 9 H. KONZETT, Arch. Expert. Path. u. Pharmakol., 1938, 188, 349
- 10 F.L. CAMPBELL, W.N. SULLIVAN, L.E. SMITH, H.L. HALLAR, J. Econ.
Ent., 1934, 27, 1176
- 11 P.D. HARWOOD, A.C. JERSTAD, L.E. SWANSON, J. Parasitol., 1938,
16, 24.
- 12 P.h. MANSON-BHAR, Lancet, 1940, 808.
- 13 H. GILMAN, D.A. SHIRELY, Journ. Chem. 1957, 41165, 1944, 66, 888
- 14 P. CHARPENTIER, cité par KOETSCHET, 1955
- 15 B.N. HALPERN, Compt. Rend. Soc. Biol., 1946, 140, 361
- 16 B.N. HALPERN, R. DUWROT, Compt. Rend. Soc. Biol., 1946, 140, 363
- 17 B.N. HALPERN, S. CRUCHAUD, Compt. Rend. Acad. Sci., 1947, 225,
1194
- 18 D. BOVET, J. FOURNEL, P. CHARPENTIER, Thérapie, 1947, 2, 114

- 19 J. SIGWALD, P. DUREL, G. DUMONT, *Thérapie*, 1947, 2, 108
- 20 J. SIGWALD, A. GROSSIORD, P. DUREL, G. DUMONT, *Rev. Neurol.* 1947, 79, 683
- 21 Ch. A. WINTER, *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1948, 7, 94
- 22 H. LABORIT, *Anesth. a. Analg.*, 1950, 7, 299
- 23 H. LABORIT, *Acta. Anesth. Belg.*, 1951, 2, 710.
- 24 H. LABORIT, *Press. Mod.* 1952, 60, 140.
- 25 H. LABORIT, *Arch. Exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1954, 41, 222.
- 26 S. COURVOISIER, J. FOURNEL, R. DUCROT, M. KOLSKY, P. KOETSCHET, *Arch. internat. Pharmacodyn.*, 1953, 92, 305
- 27 H. AZIMA, W. COLE, *Canad. M.A.J.*, 1954, 18, 115.
- 28 E. GIACOBINI, B. LASSENIUS, *Nord. Med.*, 1954, 50, 1693
- 29 T. KRAJEWSKI, *Zschr. Haut-Geschl*, 1955, 2, 18,44.
- 30 R. KOPF, *Nord. Med.* 1955, 1779, 54, 48.
- 31 G. BREMER, K. RUCKDESCHEL, *Dtsch. Med. Machr.*, 1953, 172 4, 78,50
- 32 O. NIESCHULE, K. POPENDIKER, K. SACK, *Arzneimittel-Forsch* ; 1954, 4, 232.
- 33 D.E. HUTCHEON, *Pharm. exper. Therap.*, 1953, 3, 340.
- 34 D. BOVET, V.G. LONGO, *J. Pharmac. exper. Therap.*, 1951, 1, 22,102
- 35 H. FRIEBEL, H. FLICK, C. REICHLE, *Arzneimittel-Forsch.* 1954, 4, 171
- 36 R. DAHLBOM, T. EKSTRAND, *J. Acta. Chem. Scand.*, 1951, 5, 102
- 37 A. CASADEVALL, *Thèse Montpellier*, 1954
- 38 A. LESPAGNOL, *Bull. Soc. Chim.* 1960, 1291
- 39 J. BOITARD, P. COMOY, A. HALLET et M. SUQUET, *Bull. Soc. Chim.* 1957, 938
- 40 G.A. GORLACH et N.N. DYKHANOV, *Med. Prom. S.S.S.R.*, 1959, 4,13,35
- 41 BERNTHSEN, *Ann.* 1885, 230, 77.
- 42 BERNTHSEN, ROTHSTEIN, *J. amer. chem. Soc.* 1944, 66, 1886.

- 43 FRAENKEL, Ber. 1844, 18.
- 44 HAZLET, RODERICK, J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 495.
- 45 H. GILMAN, R.D. NELSON, J. amer. Chem. Soc., 1953, 75, 5422.
- 46 SCHOLL, SEER, Ber. 1911, 44, 1241.
- 47 BALTZLEY, HARFENIST, WEBB, J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 2673.
- 48 P. CHARPENTIER, P. GAILLIOT, R. JACOB, J. GAUDECHON, P. BOUIS-
SON, C.R. Acad. Sci., 1952, 235, 59.
- 49 EARTOUGL, KOSSAK, J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 3098.
- 50 Organic Synthèses, Coll. Vol. 2, 428.
- 51 MAC FAYDEN & STEVENS, J. chem. Soc. 1936, 584.
- 52 A. BURGER, J.B. CLEMENTS, J. org. Chem., 1954, 19, 2, 1113.
- 53 MANNICH, DANNEHL, Arch. Pharm., 1938, 206, 276.
- 54 WILEY, Organic Reactions, Vol. I, 307.
- 55 G. CAUQUIL, E. CASADEVALL, A. MISON, Bull. Soc. Chim., 1964, 598
- 56 N.L. SMITH, J. org. Chem., 1950, 15, 1129.
- 57 VORLANDER & SIEBERT, Ber. 1919, 52, 294
GOSS, HAUHART, INGOLD, J. chem. Soc., 1927, 250.
- 58 G. SUNAGAWA, T. ICHII (SANKYO, Co, Tokyo), Chem. Abstr. 1960,
54, 6728.
- 59 E. CASADEVALL, Thèse Montpellier, 1959.
- 60 K. DIMROTH, H.G. AURICH, Ber., 1965, 3902.
- 61 HOUSTERN, KESTER, de EDS, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3819.
- 62 S.P. MASSIE, I. COOKE, W.A. HILLS, J. org. Chem., 1956, 21, 1006
- 63 HEUMANN, Ber. 3043, 23, 1890.
- 64 Ger. pats. 137, 955 ; 141, 749 ; 180, 395.
- 65 D. VORLANGER, J. Von PFEIFFER, Ber. 1919, 52, 325.
- 66 M. HARFENIST, J. org. Chem., 1963, 28, 1834.
- 67 ERIK, F. GODEFROI & E. L. WITTLE, J. org. Chem., 1954, 21, 1163.

- 68 J.A. Van ALLAN, G.A. REYNOLDS, R.E. ADEL, J. org. Chem., 1962, 27, 1659.
- 69 P. MULLER, M.P. BUU-HOI, & R. RIPS, J. org. Chem., 1959, 24, 1699
- 70 P. MULLER, M.P. BUU-HOI, & R. RIPS, J. org. Chem., 1959, 24, 39
- 71 Van WAZER, Phosphorus, and its compounds, 1958, vol. I, 581.
- 72 A. MACKIE, et A.A. CUTLER, J. chem. Soc., 1954, 2, 2577.
- 73 G. SUNAGAWA, T. ICHII, Chem. Abstr., 1963, 57, 5665 b.
- 74 E.M. GOLD, E. SERENA, S. COOK, J. Clin. Endocrinol., 1960, 20, 311
- 75 A.M. RIONDEL, M.C. SAUZ, & A.F. MULLER, Acta Endocrinol., 1957, 26, 57.
- 76 CIAISEN, Ber. 1903, 42, 59.
- 77 AUWERS, BAAHR, FREESE, Ann. 1925, 441, 54.
- 78 JOHNSON, WELSEY, SHELBERG, J. amer. Chem. Soc., 1945, 67, 1745.
- 79 JOHNSON, WESLEY, SHELBERG, J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 1754.
- 80 JOHNSON, PETERSEN, GUTSHE, J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 2274.
- 81 CRAMER, KRUM, Ber., 1953, 86, 1586.
- 82 FRANCHIMONT, LUBLIN, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1902, 21, 47
- 83 MOUSSERON, WINTERNITZ, Mme MOUSSERON-GANET, Bull. Soc. Chim., 1952, 19, 247.
- 84 J.L. CONDAMINES, Thèse Montpellier, 1958.
- 85 BILTZ, Ber., 1907, 40, 4801.
- 86 CORSON, FRIEBORNE, Org. Synthèses, J. WILEY, New-York, 1932, 12, 34.
- 87 DUNAVANT; GAMES, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 2740.
- 88 TREIBS, Ber., 1957, 20, 104.
- 89 Brevet Japonais n° 1816 (50'), Chem. Abstr., 1953, 47, 1746.
- 90 J.C. BARDHAN, J. Chem. Soc., 1925, 2223.
- 91 H. PINHAS, Thèse Université de Paris, 1965.

- 92 BARDON, Thèse Montpellier, 1961.
- 93 G. MARI, Thèse Montpellier, 1965.
- 94 D. DAL MONTE, A. MANGINI, R. PASSERINI, Gazz. Chim. ital., 1956, 86, 797.
- 95 ANDRE, Ann. chim., 595, 23, 1913.
- 96 M. JULIA, Thèse, Ann. Chim., 595, 1950.
N.R. KOCHETKOV & Coll. Chem. Abstr., 1956, 50, 13799.
- 97 N.R. KOCHETKOV, Chem. Abstr., 1955, 49, 2308.
- 98 C. MANNICH & H. DAVIDSEN, Ber., 1936, 69, 2105.
- 99 E.D. BERGMANN & R. IKAN, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 1485.
- 100 G. STORK, R. TENELL & J. SZMUSZKOVICZ, J. amer. chem. Soc. 1959, 81, 2029.
- 101 S. HUNIG & W. LENDLE, Ber., 1960, 93, 909.
S. HUNIG & Coll. Ber., 1957, 90, 2833 ; 1958, 91, 129 ; 1959, 92, 652.
- 102 L. BIRKOFER & C.D. BARNIKEL, Ber. 1958, 91, 1996.
- 103 Melle CUVIGNY, H. NORMANT, Bull. Soc. Chim., 1960, 515.
- 104 F.W. HEYL, M.E. HERR, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 3627.
- 105 F.W. HEYL, M.E. HERR, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 1918, 5927.
- 106 J. JOHNSON, M.E. HERR, J.C. BABCOCK, A. EFONKEN, J.E. STAFFORD, F.W. HEYL, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 430.
- 107 A.J. BIRCH, & Sir Robert ROBINSON, J. chem. Soc., 1944, 501.
- 108 A.J. BIRCH, R. JAEGER & Sir R. ROBINSON, J. chem. Soc., 1945, 532.
- 109 R. B. WOODWARD, F. SONDHEIMER, K. HENSLER, W.M. MAC LAMORE, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 4223.
- 110 J. MEIER, Chimia, 1959, 13, 65 ; Chem. Abstr., 1960, 54, 1603.
- 111 E. ARNAL, Thèse Montpellier, 1961.
- 112 M.M. SHEMIKIN & Coll. J. gen. Chem. (U.R.S.S.) 1956, 28, 2107
- 113 G. CAUQUIL, A. CASADEVALL, C.R. Acad. Sci., 1953, 236, 1569 ;
908, 238, 1954 ; 1955, 240, 538.
Bull. Soc. Chim., 1950, 17, 1037 ; 1953, 20, 473 ; 1954, 21, 1036.
1955, 22, 768.

- 114 N.V. SAVITSKAYA, YU S. TSISIN, M.N. SHEHUKINA, J. gen. Chem. (U.R.S.S.), 1956, 26, 3227.
- 115 RHONE-POULENC, F.P. 1167641, Chem. Zbl., 1960, 1945.
- 116 S.V. ZHURAVLEV & A.N. GRITSENKO, J. gen. Chem. (U.R.S.S.), 1956, 26, 3385.
- 117 J.C. CRAIG, W.P. ROGERS, M.E. TATE, Austral. J. Chem., 1956, 9397.
- 118 YOSHITANI, Pharm. Ind. Ltd. Jap. P. 10780, (56') ; Chem. Abstr. 1958, 52, 15597.
- 119 SANDOZ, A.P. 2902486.
- 120 H. HENECKA, U. HORLEIN, K.H. RISSE, Angew. Chem. 1960, 72, 960.
- 121 E. FABRICIUS, L. TOLVY, J. BACKER, Ung. 144300 ; Chem. Zbl. 1962, 1107.
- 122 K. FLOREY, A.R. RESTIVO, J. org. Chem., 1958, 23, 1018.
- 123 J.P. BOURGUIN, G. SCHWABE & Coll. Helv. chim. Acta, 1958, 41, 1061.
- 124 Brevet Français S.I.F.A. n° 1361571, C. 0701.
- 125 J. DELAY, P. DEMKER, méthodes Chimiothérapiques en Psychiatrie, Ed. Masson 1961.
- 126 HAASE & P. JANSSEN, Rapport D.R.M.E. 1964.
- 127 THOMSON & WEILL, Biometrics, 1952, 8, 249.

T A B L E D E S M A T I E R E S

	Pages
INTRODUCTION	1
<u>CHAPITRE I</u> : Historique et inter-relations entre structure et activité	3
- Historique	3
- Inter-relations entre structure et activité	6
<u>CHAPITRE II</u> : Dérivés mono, di- et tri substitués	11
<u>CHAPITRE III</u> : Cyanométhylation et tentatives de cyclisations de l'acide (phénothiaz- zinyl-10) acétique	42
<u>CHAPITRE IV</u> : Dérivés du dihydro-1,2-3H-pyrido, (3,2,1-kl) phénothiazine-one-3)	57
<u>CHAPITRE V</u> : Dérivés du dihydro-1,2-3H pyrido (3,2,1, kl) phénothiazine-hydroxyméthylène- 2- one -3)	87
CONCLUSION	110
PARTIE EXPERIMENTALE	112
PARTIE PHARMACOLOGIQUE	176
BIBLIOGRAPHIE	188

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

RESONANCE MAGNETIQUE DU PHOSPHORE ^{31}P

Vu et permis d'imprimer,
MONTPELLIER, le 1.7.66

Le Recteur de l'Académie de Montpellier

Vu et approuvé,
MONTPELLIER, le 27.1.66

Le Doyen de la Faculté des
Sciences.

B. CHARLES

